

F1

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 9 - 7 1 5 4 0

(43) 公開日 平成9年(1997)3月18日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	45/06	AD X	A 6 1 K	45/06 AD X
	31/22	A E D		31/22 A E D
	31/365			31/365
	31/41	A D P		31/41 A D P
	31/42			31/42
審査請求	未請求	請求項の数 5 1	OL	(全 4 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-172137

(22) 出願日 平成8年(1996)7月2日

(31) 優先権主張番号 特願平7-167291

(32) 優先日 平7(1995)7月3日

(33) 優先権主張国 日本 ( J P )

(71) 出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(72) 発明者 辻田 代史雄

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72) 発明者 堀越 大能

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72) 発明者 塩見 雅志

兵庫県神戸市西区桜が丘西町2-11-21

(72) 発明者 伊藤 隆

兵庫県神戸市兵庫区湊川町10-23-1

(74) 代理人 弁理士 大野 彰夫 (外2名)

(54) 【発明の名称】 動脈硬化症予防および治療剤

(57) 【要約】

【課題】 動脈硬化症を予防および／または治療する手段を提供する。

【解決手段】 動脈硬化症および／または黄色腫の予防および／または治療のための、HMG-C o A還元酵素阻害性物質の1種または2種以上と、インスリン抵抗性改善性物質の1種または2種以上との使用。

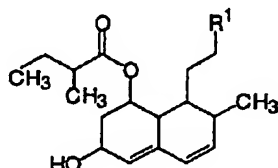
1

## 【特許請求の範囲】

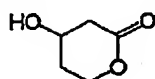
【請求項1】動脈硬化症および／または黄色腫の予防および／または治療のための、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質の1種または2種以上と、インスリン抵抗性改善性物質の1種または2種以上との使用。

【請求項2】【請求項1】において、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質が、式

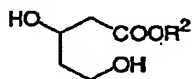
【化1】

(式中、R<sup>1</sup> は

【化2】



または



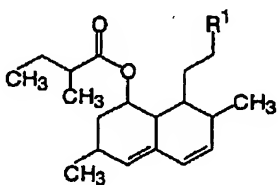
【式中、R<sup>2</sup> は水素原子、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル基または薬理上許容される塩を示す。】で示される物質である

【請求項1】記載の使用。

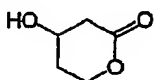
【請求項3】【請求項1】または【請求項2】において、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質が、ソジウム 1、2、6、7、8、8a-ヘキサヒドロ-6、8-テトラヒドロキシ-2-メチル-1-ナフタレンヘプタノエート（プラバスタチン）である【請求項1】または【請求項2】記載の使用。

【請求項4】【請求項1】において、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質が、式

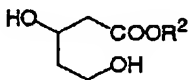
【化3】

(式中、R<sup>1</sup> は

【化4】



または



【式中、R<sup>2</sup> は水素原子、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル基または薬理上許容される塩を示す。】で示される物質である

【請求項1】記載の使用。

【請求項5】【請求項1】または【請求項4】において、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質が、6-(2-(1,2,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-8-(2-メチルブチリルオキシ)-2,6-ジメチル-1-ナフチル)エチル)テトラヒドロ-4-ヒドロ

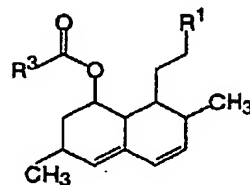
2

キシ-2H-ピラン-2-オン（ロバスタチン）である

【請求項1】または【請求項4】記載の使用。

【請求項6】【請求項1】において、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質が、式

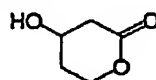
【化5】



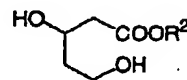
10

(式中、R<sup>1</sup> は

【化6】



または

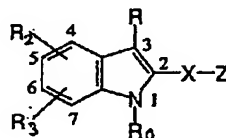


【式中、R<sup>2</sup> は水素原子、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル基または薬理上許容される塩を示す。】を示し、R<sup>3</sup> はC<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基（但し、2-ブチルを除く）、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>シクロアルキル基、C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub>アルケニル基、CF<sub>3</sub>で置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルキル基、フェニル基、ハロフェニル基、フェニルで置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルキル基、置換分がハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルキルもしくはC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルコキシである置換フェニル-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルキル基を示す。）で示される物質である【請求項1】記載の使用。

【請求項7】【請求項1】または【請求項6】において、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質が、6-(2-(1,2,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-8-(2,2-ジメチルブチリルオキシ)-2,6-ジメチル-1-ナフチル)エチル)テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン（シンバスタチン）である【請求項1】または【請求項6】記載の使用。

【請求項8】【請求項1】において、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質が、式

【化7】

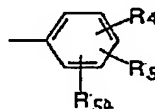


(I)

40

(式中、R及びR<sub>0</sub>の一方は

【化8】



であり、そして他は1級又は2級のC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>シクロアルキル或はフェニル-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-

50

であり、但し、

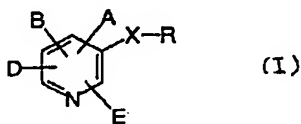
$R_4$  は水素、 $C_1 - 4$  アルキル、 $C_1 - 4$  アルコキシ (t-ブトキシは除く)、トリフルオルメチル、フルオル、クロル、フェノキシ又はベンジロキシであり、 $R_5$  は水素、 $C_1 - 3$  アルキル、 $C_1 - 3$  アルコキシ、トリフルオルメチル、フルオル、クロル、フェノキシ又はベンジロキシであり、 $R_{5a}$  は水素、 $C_1 - 2$  アルキル、 $C_1 - 2$  アルコキシ、フルオル又はクロルであり、そして  $m$  は 1、2 又は 3 である、但し、 $R_5$  及び  $R_{5a}$  の両方は  $R_4$  が水素のとき水素でなければならず、 $R_{5a}$  は  $R_5$  が水素のとき水素でなければならず、 $R_4$  及び  $R_5$  の高々 1 つがトリフルオルメチルであり、 $R_4$  及び  $R_5$  の高々 1 つがフェノキシであり、また  $R_4$  及び  $R_5$  の高々 1 つがベンジロキシであり、

$R_2$  は水素、 $C_1 - 4$  アルキル、 $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $C_1 - 4$  アルコキシ (t-ブトキシを除く)、トリフルオルメチル、フルオル、クロル、フェノキシ又はベンジロキシであり、 $R_3$  は水素、 $C_1 - 3$  アルキル、 $C_1 - 3$  アルコキシ、トリフルオルメチル、フルオル、クロル、フェノキシ又はベンジロキシである、但し、 $R_3$  は  $R_2$  が水素のとき水素でなければならず、 $R_2$  及び  $R_3$  の高々 1 つがトリフルオルメチルであり、 $R_2$  及び  $R_3$  の高々 1 つがフェノキシであり、また  $R_2$  及び  $R_3$  の高々 1 つがベンジロキシであり、 $X$  は  $-(CH_2)_n-$  又は  $-CH=CH-$  ( $n=0, 1, 2$  又は  $3$ ) であり、 $Z$  は  $-CH(OH)-CH_2-C(OH)(R_6)-CH_2-COOH$  であり、但し  $R_6$  は水素又は  $C_1 - 3$  アルキルである、の、遊離の酸形又は生理学的に加水分解しうる且つ許容しうるエステル形又はそのδラクトン形又は塩形の化合物。) で示される物質である [請求項 1] 記載の使用。

【請求項 9】 【請求項 1】 または 【請求項 8】 において、HMG-CoA 還元酵素阻害性物質が、ソジウム 7-((3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプタノエート (フルバスタチン) である [請求項 1] または 【請求項 8】 記載の使用。

【請求項 10】 【請求項 1】 において、HMG-CoA 還元酵素阻害性物質が、式

【化 9】



式中 A はヘテロアリール [前記ヘテロアリールは同一もしくは異なるハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチ

オまたはアルコキシカルボニルによって、あるいは式  $-NR^1R^2$  (式中、 $R^1$  および  $R^2$  は同一もしくは異なり、そしてアルキル、アリール、アラルキル、アシル、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルを意味する) の基によって一、二または三置換されることができる] を意味するか、あるいはアリール [前記アリールは同一もしくは異なるアルキル (前記アルキルはヒドロキシまたはアルコキシによって置換されていてもよい) によって、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、アラルキル、アラルキルオキシ、アラルキルチオ、アラルキルスルホニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アルコキシカルボニル、スルファモイル、ジアルキルスルファモイル、カルバモイルまたはジアルキルカルバモイルによって、あるいは式  $-NR^1R^2$  (式中  $R^1$  および  $R^2$  は前述の意味を有する) の基によって一ないし五置換されていてもよい] を意味するか、あるいは、

10 直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを意味し、

B はシクロアルキルを意味するか、あるいはアルキル [前記アルキルはハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルスルホニル、アルコキシカルボニルまたはアシルによって、あるいは式  $-NR^1R^2$  (式中、 $R^1$  および  $R^2$  は同一もしくは異なり、そしてアルキル、アリール、アラルキル、アシル、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルを意味する) の基によって、あるいはカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、スルファモイル、ジアルキルスルホニル、ヘテロアリール、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、アラルコキシ、アラルキルチオまたはアラルキルスルホニル (ここでヘテロアリールおよび後に述べた置換基のアリール基は同一もしくは異なるハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル、アルコキシ、アルキルチオまたはアルキルスルホニルによって一、二または三置換されることができる) によって置換されることができる] を意味し、

40 D および E は同一もしくは異なり、そして水素を意味するか、あるいは CN または  $NO_2$  を意味するか、あるいはシクロアルキルを意味するか、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル [前記アルキルはアジド、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルスルホニル、アルコキシカルボニルまたはアシルによって、あるいは式  $-NR^1R^2$  (式中、 $R^1$  および  $R^2$  は前述の意味を有する) によって、あるいはカル

ジアルキルスルファモイル、ヘテロアリール、アリー  
 ル、アリーロキシ、アリールチオ、アリールスルホニ  
 ル、アラルキルオキシ、アラルキルチオまたはアラルキ  
 ルスルホニル（ここでヘテロアリールおよびアリール基  
 は同一もしくは異なるハロゲン、シアノ、トリフルオロ  
 メチル、トリフルオロメトキシ、アルキル、アルコキ  
 シ、アルキルチオまたはアルキルスルホニルによつて  
 一、二または三置換されることができ）によつて置換  
 されることができ）を意味するか、あるいはヘテロア  
 リール〔前記ヘテロアリールは同一もしくは異なるハロ  
 ゲン、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキル  
 スルホニル、アリール、アリーロキシ、アリールチ  
 オ、アリールスルホニル、トリフルオロメチル、トリフ  
 ルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオまたはアルコ  
 キシカルボニルによつて、あるいは式 $-NR^1R^2$ （式  
 中、 $R^1$  および  $R^2$  は前述の意味を有する）の基によつ  
 て一、二または三置換されることができ）を意味する  
 か、あるいはアリール〔前記アリールは同一もしくは異  
 なるアルキル（前記アルキルはヒドロキシルまたはアル  
 コキシによつて置換されていてもよい）によつて、アル  
 コキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アリー  
 ル、アリーロキシ、アリールチオ、アリールスルホニ  
 ル、アラルキル、アラルキルオキシ、アラルキルチオ、  
 アラルキルスルホニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ト  
 リフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオ  
 ロメチルチオ、アルコキシカルボニル、スルファモイ  
 ル、ジアルキルスルファモイル、カルバモイルまたはジ  
 アルキルカルバモイルによつて、あるいは式 $-NR^1R^2$   
 （式中、 $R^1$  および  $R^2$  は前述の意味を有する）の基  
 によつて一ないし五置換されることができ）を意味す  
 るか、あるいは式 $-NR^3R^4$ 、 $-COR^5$  または  
 $-CR^{11}R^{12}-Y$  を意味し、ここで、  
 $R^3$  および  $R^4$  は同一もしくは異なり、そして水素を意  
 味するか、あるいはアルキル、アリールまたはアラルキ  
 ルを意味するか、あるいは式 $-COR^6$  または $-SO_2$   
 $R^7$  の基を意味するか、あるいは  $R^3$  および  $R^4$  は一緒  
 になってアルキリデン鎖を形成し、前記アルキリデン鎖  
 はN、O、Sおよび／またはN-アルキル、N-アリー  
 ル、N-カルバモイルまたはN-アルコキシカルボニル  
 によつて中断されることができ、  
 $R^5$  は水素を意味するか、あるいは基 $-NHR^8$  を意味  
 するか、あるいはアルコキシを意味するか、あるいはアル  
 キル、アリール、アリーロキシ、アラルキル、アラル  
 キルオキシまたはヘテロアリール（前記基は同一もし  
 くは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロ  
 ゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメ  
 トキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、アルキルア  
 ミノまたはジアルキルアミノによつて一、二または三置換  
 されることができ）を意味し、  
 $R^7$  はシクロアルキルを意味するか、あるいはアルキル

（前記アルキルはシアノ、ハロゲン、トリフルオロメチ  
 ル、トリフルオロメトキシまたはアルコキシカルボニル  
 によつて置換されることができ）を意味するか、ある  
 いはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール（前記  
 基は同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキ  
 ルチオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリ  
 フルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、  
 アルキルアミノまたはジアルキルアミノによつて一、二  
 または三置換されることができ）を意味し、そして  $R$   
 $^8$  は水素を意味するか、あるいはシクロアルキルを意味  
 するか、あるいはアルキル（前記アルキルはシアノ、ハ  
 ロゲン、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキ  
 シによつて置換されていてもよい）を意味するか、ある  
 いはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール（前記  
 基は同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキ  
 ルチオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリ  
 フルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、  
 アルキルアミノまたはジアルキルアミノによつて一、二  
 または三置換されることができ）を意味し、  
 $R^9$  は水素、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキ  
 シ、トリメチルシリルアルコキシ、アリーロキシまた  
 はアラルコキシを意味するか、あるいは式 $-NR^9R^{10}$   
 （式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  は同一もしくは異なり、そして  
 水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを意味す  
 る）の基を意味するか、あるいはピロリジン、ピペリジ  
 ン、モルホリン、チオモルホリンまたはピペラジンから  
 なる系列からの置換されていてもよい複素環式基（前記  
 複素環式基は窒素原子を介して結合している）を意味  
 し、そして  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は同一もしくは異なり、そし  
 て水素を意味するか、あるいはアルキル（前記アルキル  
 はヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシまたはアルコキ  
 シカルボニルを意味するか、あるいはシクロアルキルを  
 意味するか、あるいは  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は一緒になって6  
 個までの炭素原子を有する飽和もしくは不飽和の炭素環  
 式環または複素環式環を形成し、そして  $Y$  は式 $-NR^{13}$   
 $R^{14}$ 、 $-COR^{15}$ 、 $-S-R^{16}$ 、 $-SO-R^{16}$ 、 $-SO_2$   
 $-R^{16}$ 、 $-OR^{17}$  または  $-N_3$  を意味し、ここで  $R^{13}$   
 および  $R^{14}$  は同一もしくは異なり、そして水素、アルキ  
 ル、アリールまたはアラルキル（ここでアリール基はハ  
 ロゲン、シアノ、アルキル、アルコキシまたはトリフル  
 オロメチルで置換されることができ）を意味するか、  
 あるいは式 $-COR^{15}$  または  $-SO_2R^{16}$  の基を意味す  
 るか、あるいは  $R^{13}$  および  $R^{14}$  は一緒になってアルキレ  
 ン鎖（前記アルキレン鎖はN、O、Sおよび／またはN  
 -アルキル、N-アリール、N-アラルキル、N-カル  
 バモイルまたはN-アルコキシカルボニルによつて中断  
 されることができ）を形成し、  
 $R^{15}$  は水素を意味するか、あるいは基 $-NR^{18}R^{19}$  を意  
 味するか、あるいはアルキルまたはアルコキシを意味す  
 るか、あるいはアリール、アリーロキシ、アラルキ

7

ル、アラルコキシまたはヘテロアリール（ここで前記基は同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノによって一、二または三置換されることができる）を意味し、

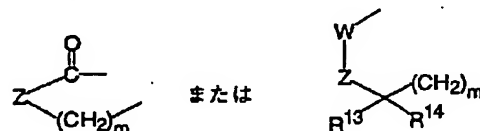
$R^{10}$ はシクロアルキルを意味するか、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル（前記アルキルはシアノ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはアルコキシカルボニルによって置換されることができる）を意味するか、あるいはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール（ここで前記基は同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノによって一、二または三置換されることができる）を意味するか、あるいはトリメチルシリルまたはジメチルエチルシリルを意味するか、あるいは基 $-NR^9R^{10}$ （ここで $R^9$ および $R^{10}$ は前述の意味を有する）を意味し、

$R^{11}$ は水素を意味するか、あるいはシクロアルキルを意味するか、あるいはアルキル〔前記アルキルはハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルスルホニル、アルコキシカルボニルまたはアシルによって、あるいは式 $-NR^1R^2$ （ここで $R^1$ および $R^2$ は前述の意味を有する）によって、あるいはカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、スルファモイル、ジアルキルスルファモイル、ヘテロアリール、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、アラルコキシ、アラルキルチオまたはアラルキルスルホニル（ここでヘテロアリールおよびアリール基は同一もしくは異なるハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル、アルコキシ、アルキルチオまたはアルキルスルホニルによって一、二または三置換されることができる）によって置換されることができる〕を意味するか、あるいはヘテロアリール〔前記ヘテロアリールは同一もしくは異なるハロゲン、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオまたはアルコキシカルボニルによって、あるいは式 $-NR^1R^2$ （ここで $R^1$ および $R^2$ は前述の意味を有する）によって一、二または三置換されることができる）によって一、二または三置換されることができる〕を意味するか、あるいはアリール〔前記アリールは同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、カルボニル、スルファモイル、ジアルキルスルファモイル、カルバモイルまたはジアルキルカルバモイルによって、あるいは式 $-NR^1R^2$ （ここで $R^1$ および $R^2$ は前述の意味を有する）によって一、二または三置換されることができる〕を意味するか、あるいは2、5-ジオキソ-テトラヒドロピリルを意味するか、あるいはテトラヒドロピラニルを意味するか、あるいはトリアルキルシリルを意味するか、あるいは基 $-COR^{10}$ （ここで $R^{10}$ は前述の意味を有する）を意味し、そして $R^{10}$ および $R^{10}$ は同一もしくは異なり、そして水素を意味するか、あるいはシクロアルキルを意味するか、あるいはアルキル（前記アルキルはシアノ、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシによって置換されていてもよい）を意味するか、あるいはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール（ここで前記基は同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノによって一、二または三置換されることができる）を意味し、あるいはDおよびEは一緒になって式

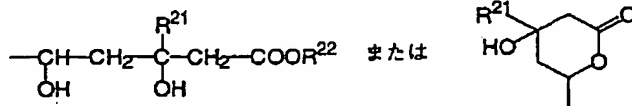
〔化10〕

の基を意味し、そして環を形成し、ここでWは式 $C=O$ または $-CHOH$ を意味し、  
mは数1、2または3を意味し、  
ZはO、S、 $CH_2$ または $N-R^{20}$ を意味し、  
 $R^{13}$ および $R^{14}$ は前述の意味を有し、そして $R^{20}$ は水素、アルキル、アリール、アラルキル、カルバモイルまたはアルコキシカルボニルを意味し、そしてここでこの場合、DおよびEは隣接し、  
Xは式 $-CH_2-CH_2-$ または $-CH=CH-$ を意味し、そしてRは式

〔化10〕



〔化11〕



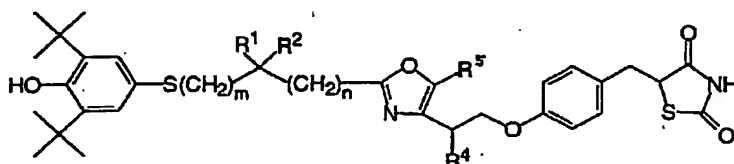
を意味し、ここで $R^{21}$ は水素またはアルキルを意味し、

50 そして $R^{22}$ は水素を意味するか、あるいはアルキル、ア

リールまたはアラルキルを意味するか、あるいはカチオンを意味する、の置換ピリジン類およびそれらの酸化生成物である【請求項1】記載の使用。

【請求項11】【請求項1】または【請求項10】において、HMG-CoA還元酵素阻害性物質が、ソジウム 7-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-メトキシメチルピリジン-3-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプテノエート(リバスタチン)である【請求項1】または【請求項10】記載の使用。

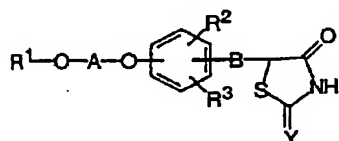
\*10 【化12】



(式中、 $R^1$  及び  $R^2$  はそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基又は低級アルキル基、アシル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、スルホニル基で置換されていてもよいアリール基もしくは複素環基を示し、 $R^4$  は水素原子、水酸基、低級アルキル基、アシル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基又はスルホニル基を示し、 $R^5$  は低級アルキル基を示し、 $m$  は0又は1~2の整数を示し、 $n$  は0又は1~2の整数を示す)で表されるチアゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩である【請求項1】記載の使用。

【請求項14】【請求項1】において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

【化13】



(式中、 $R^1$  は置換又は非置換のアリール基を示し、 $A$  はアルキレン基を示し、 $B$  は低級アルキレン基を示し、 $R^2$  及び  $R^3$  は水素原子又はハロゲン原子を示し、 $Y$  は酸素原子又はイミノ基を示す。)で示される置換チアゾリジン誘導体又はその塩である【請求項1】記載の使用。

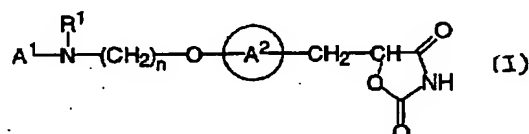
【請求項15】【請求項1】において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

【化14】

\*【請求項12】【請求項1】において、HMG-CoA還元酵素阻害性物質が、

2-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-N-3-ジフェニル-1-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-ピラン-6-イル)エチル)-1H-ピロール-4-カルボキサミド(アトルバスタチン)である【請求項1】記載の使用。

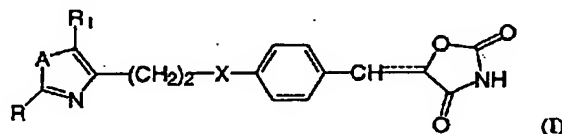
【請求項13】【請求項1】において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式



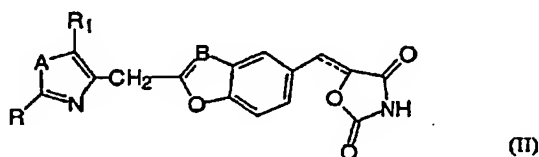
【式中、 $A^1$  は置換または非置換の芳香族ヘテロサイクリル基： $R^1$  は水素原子、アルキル基、アシル基、アラルキル基(ここでアリール基は置換されていても、または置換されていないとしてもよく)、または置換あるいは非置換アリール基： $A^2$  は合計5個までの置換基を有するベンゼン環であり：および  $n$  は2~6の範囲にある整数を意味する】で示される化合物またはその互変異性体形および/またはその医薬上許容し得る塩および/またはその医薬上許容し得る溶媒和物である【請求項1】記載の使用。

【請求項16】【請求項1】において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

【化15】



または



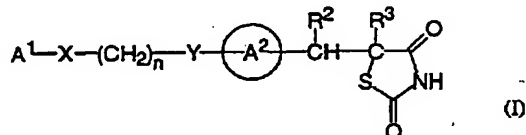
(式中、点線は結合または非結合を表し、 $R$  は炭素数3~7のシクロアルキル、ナフチル、チエニル、フリル、フェニルまたは置換基が炭素原子数1~3のアルキル、炭素原子数1~3のアルコキシ、トリフルオロメチル、

11

クロロ、フルオロまたはビス（トリフルオロメチル）である置換フェニルであり； $R_1$  は炭素原子数 1-3 のアルキルであり； $X$  は  $O$  または  $C=O$  であり； $A$  は  $O$  または  $S$  であり； $R$  は  $N$  または  $CH$  である）の化合物またはこれらの薬学的に許容される塩である【請求項 1】記載の使用。

【請求項 17】【請求項 1】において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

【化 16】



の化合物、またはその互変異性体形、および／もしくはその製薬上許容される塩、および／もしくはその製薬上許容される溶媒和化合物において、

$A^1$  が置換または非置換アリール基を表し、

$A^2$  が合計 5 個までの置換基を有するベンゼン環を表し、

$X$  は  $O$ 、 $S$  または  $NR^1$  [ $R^1$  はハロゲン原子、アルキル基、アシル基、アルアルキル基（このアリール基部分は置換または非置換でもよい）]、または置換または非置換アリール基を表し、

$Y$  は  $O$  または  $S$  を表し、

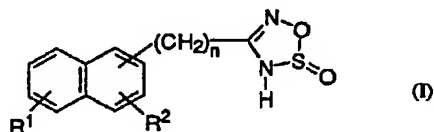
$R^2$  は水素を表し、

$R^3$  は水素、またはアルキル、アルアルキル、またはアリール基を表し、または  $R^2$  は  $R^3$  と一緒になって結合を表し、

$n$  は 2-6 の範囲の整数を表すことを特徴とする化合物、またはその互変異性体形、および／もしくはその製薬上許容される塩、および／もしくはその製薬上許容される溶媒和化合物である【請求項 1】記載の使用。

【請求項 18】【請求項 1】において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式 (I)

【化 17】



【式中、 $R^1$  および  $R^2$  は独立して水素、1 個ないし 6 個の炭素原子を含有する低級アルキル、1 個ないし 6 個の炭素原子を含有する低級アルコキシ、ハロゲン、エチニル、ニトリル、メチルチオ、トリフルオロメチル、ビニル、ニトロまたはハロゲン置換ベンジルオキシ； $n$  は

$Z$  は  $CHR$ 、 $CH_2$ 、 $CH_2$ 、 $CH=CH$ 、 $CH-CH$ 、 $OCH_2$ 、 $SCH_2$ 、

$SOCH_2$ 、又は  $SO_2$ 、 $CH_2$  であり；

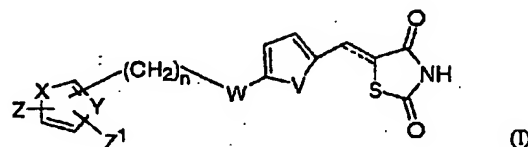
$R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は各々独立して水素又はメチルであり；そして  $X^1$  および  $X^2$  は各々独立して水素、メ

12

0 ないし 4 を意味する】で示される化合物またはその医薬上許容される塩である【請求項 1】記載の使用。

【請求項 19】【請求項 1】において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

【化 18】



（式中、点線は結合または結合なしを示し、

$V$  は  $-CH=CH-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$  もしくは  $S$  であり、

$W$  は  $CH_2$ 、 $CHOH$ 、 $CO$ 、 $C=NOR$  もしくは  $CH=CH$  であり、

$X$  は  $S$ 、 $O$ 、 $NR^1$ 、 $-CH=N-$  もしくは  $-N=CH-$  であり、

$Y$  は  $CH$  もしくは  $N$  であり、

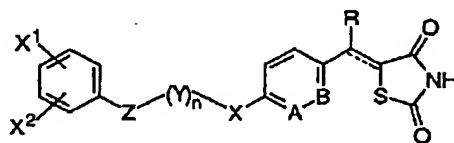
$Z$  は水素、 $C_1-C_7$  アルキル、 $C_3-C_7$  シクロアルキル、フェニル、ナフチル、ピリジル、フリル、チエニルまたは同一もしくは異なる  $C_1-C_3$  アルキル、トリフルオルメチル、 $C_1-C_3$  アルコキシ、フルオロ、クロルもしくはブロモである基により 1 置換もしくは 2 置換されたフェニルであり、

$Z^1$  は水素もしくは  $C_1-C_3$  アルキルであり、

$R$  及び  $R^1$  はそれぞれ独立して水素もしくはメチルであり、かつ  $n$  は 1、2 もしくは 3 である）を有する化合物、その医薬上許容し得るカチオン塩または化合物が塩基性窒素を有する場合にはその医薬上許容し得る酸付加塩である【請求項 1】記載の使用。

【請求項 20】【請求項 1】において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

【化 19】



【式中、点線は結合または結合のないことを示し； $A$  及

$B$  は各々独立して  $CH$  または  $N$  であり、但し、 $A$  又は  $B$  が  $N$  であるときにはもう一方は  $CH$  であり； $X$  は  $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $CH_2$ 、 $CHOH$  又は  $CO-$  であり； $n$  は 0 又は 1 であり； $Y$  は  $CHR^1$  又は  $NR^2$  であり、但し、 $n$  が 1 で  $Y$  が  $NR^2$  のときには  $X$  は  $SO_2$  又は  $CO$  であり；

$Z$  は  $CHR$ 、 $CH_2$ 、 $CH_2$ 、 $CH=CH$ 、 $CH-CH$ 、 $OCH_2$ 、 $SCH_2$ 、

$\backslash O /$

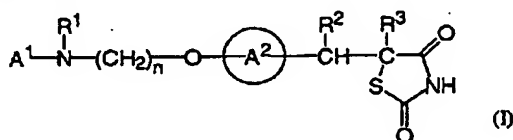
チル、トリフルオルメチル、フェニル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、プロ

13

モ、クロロ又はフルオロである]を有する化合物、その製薬上許容し得るカチオン塩；又はA又はBがNのときには製薬上許容し得る酸付加塩である【請求項1】記載の使用。

【請求項21】【請求項1】において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式（I）

【化20】

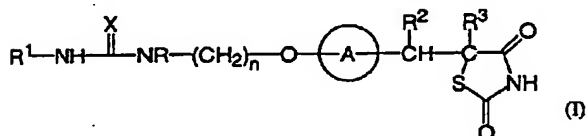


【式中、A<sup>1</sup> は置換又は未置換の芳香族複素環式基を表し；R<sup>1</sup> は水素原子、アルキル基、アシル基、アルアルキル基（式中、アリール部分は置換されていても又は未置換でもよい）又は置換又は未置換のアリール基を表し；R<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> はそれぞれ水素を表すか又はR<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> は一緒になって結合を表し；A<sup>2</sup> は合計で5個以内の置換基を有するベンゼン環を表し；そしてnは2～6の範囲の整数を表す】の化合物又はその互変異性体形、及び／又はその製薬上許容しうる塩、及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和化合物である【請求項1】記載の使用。

【請求項22】【請求項1】または【請求項21】において、インスリン抵抗性改善性物質が、5-（（4-（2-メチル2-（ピリジン-2-イル）アミノ）エトキシ）フェニル）メチル）-2、4-チアゾリジンジオン（BRL-49653）である【請求項1】または【請求項21】記載の使用。

【請求項23】【請求項1】において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式（I）

【化21】

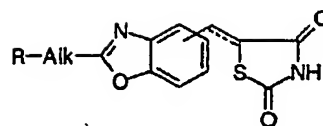


【式中、Rは水素又はアルキルであり、R<sup>1</sup> はアルキル基又は置換もしくは未置換アリール基を示し、R<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> は各々水素を示し、又はR<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> は一緒に結合を示し、Aは合計で5個以下の置換基を有するベンゼン環を示し、Xは酸素、硫黄又は部分NR<sup>4</sup>（式中、R<sup>4</sup> は水素又はアルキルを示す）を示し、そしてnは2～6の範囲の整数を示す】で表される化合物もしくはその互変異性体、又はその医薬として適当な塩である【請求項1】記載の使用。

【請求項24】【請求項1】において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

【化22】

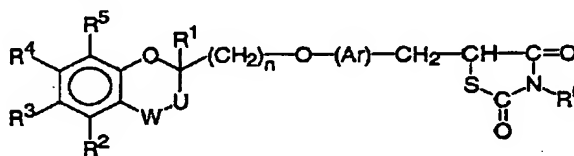
14



【但し、Rは置換基を有することもあるフェニル基、ナフチル基、シクロアルキル基または複素環式基、Alkは単結合手、低級アルケニレン基、低級アルキニレン基又は置換基を有することもある低級アルキレン基、点線は当該部位の結合が二重結合であってもよいことを表す。）で示されるベンゾオキサゾール誘導体又はその塩である【請求項1】記載の使用。

【請求項25】【請求項1】において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

【化23】



【式中、R<sup>1</sup> は水素原子、アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基または置換基を有していてもよいシクロアルキル基を示し、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、ホルミル基、置換基を有していてもよいアルカノイル基、置換基を有していてもよいアリールアルカノイル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル基、置換基を有していてもよいアリールカルボニル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基、ニトロ基、式-N（R<sup>7</sup>）

（R<sup>6</sup>）基（式中、R<sup>7</sup> およびR<sup>8</sup> は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、アラルキル基、シクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、ホルミル基、置換基を有していてもよいアルカノイル基、置換基を有していてもよいアリールアルカノイル基、置換基を有していてもよいアリールカルボニル基またはアルコキシカルボニル基を示すが、該式中の窒素原子をともなつて5乃至7員環状アミノ基を形成してもよい。）または式-CON（R<sup>7</sup>）（R<sup>8</sup>）（式中、R<sup>7</sup> およびR<sup>8</sup> はアシル置換基を除いてR<sup>7</sup> 及びR<sup>8</sup> で示したものと同意義を示す。）を示し、R<sup>3</sup> は保護されていてもよい水酸基を除いて、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> で示したものと同意義を示すが、R<sup>3</sup> が保護されていてもよい水酸基である場合においては、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup> 及びR<sup>5</sup> は少なくともその一つが置換基を有しているアルキル基、ハロゲン原

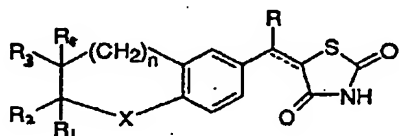
子、水酸基、置換基を有しているアルコキシ基、ホルミ



ルオキシ基、置換基を有していてもよいアルカノイルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールカルボニルオキシ基、スルホキシ基、ホルミル基、置換基を有していてもよいアルカノイル基、置換基を有していてもよいアリールアルカノイル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル基、置換基を有していてもよいアリールカルボニル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基、ニトロ基、式  $-N(R^7)(R^8)$  で示される基 (式中、 $R^7$  および  $R^8$  は前述したものと同意義を示す。)、式  $-CON(R^7)(R^8)$  で示される基 (式中、 $R^7$  及び  $R^8$  は前述したものと同意義を示す。) を示す。 $R^9$  は水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を示し、 $Ar$  は置換基を有していてもよい二価の芳香環基又は置換基を有していてもよい二価の複素芳香環基を示し、 $W$  はメチレン基、カルボニル基、式  $=CH-OY$  基 (式中、 $Y$  は水素原子又はアシル基を示す。) または式  $=C=N-OV$  (式中、 $V$  は水素原子又は水酸基の保護基を示す。) を示すか、あるいは後述する  $U$  と共に二重結合を形成してもよく、 $U$  は単結合又はメチレン基を示すかあるいは  $W$  と共に二重結合を形成するか、 $W$  がカルボニル基又は式  $=C=N-OV$  基 (式中、 $V$  は前述したものと同意義を示す。) を示すときには  $R^1$  と共に二重結合を形成してもよく、 $n$  は 1 乃至 10 の整数を示す。] で表されるチアゾリジン化合物およびその塩である [請求項 1] 記載の使用。

【請求項 26】 [請求項 1] において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

【化 24】



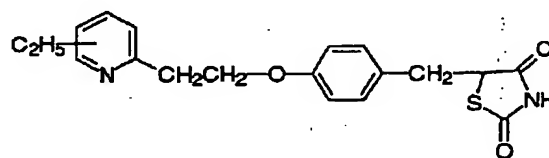
の化合物またはその医薬として適当な陽イオン塩 [式中、破線は単一結合又は非結合を表し、 $n$  は 0、1 又は 2 で、 $X$  は  $O$ 、 $S$ 、 $S=O$ 、 $S(=O)(=O)$  で、 $R$  は  $H$ 、 $CH_3$  又は  $C_2H_5$  であり、 $R_1$  は別個には  $H$ 、 $C_6 \sim C_7$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_8$  メチル置換シクロアルキル、ピリジル、チエニル、フリル、ナフチル、 $p$ -ビフェニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、 $C_6H_4W_2$  [ $W_2$  は  $H$ 、 $OH$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ又は  $C_1 \sim C_4$  チオアルキルである] 又は  $alk-W_1$  [ $alk$  は  $C_1 \sim C_6$  アルキレン、エチリデン又はイソプロピリデンであり、 $W_1$  は  $H$ 、 $OH$ 、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$  チオアルキル、ピリジル、フリル、チエニル、テトラヒドロフリ

ル、テトラヒドロチエニル、ナフチル、 $C_6 \sim C_7$  シクロアルキル又は  $C_6H_4W_2$  である] で  $R_2$  は  $H$  又は  $C_6H_5$  で、 $R_3$  は  $H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_6H_4W_2$  又はベンジルで、 $R_4$  は  $H$  であり、 $R_1$  と  $R_2$  が一緒になっている場合には、それらは  $C_4 \sim C_6$  アルキレンを形成し、 $R_3$  と  $R_4$  はそれぞれ  $H$  であり、 $R_3$  と  $R_4$  が一緒になっている場合には、それらは  $C_4 \sim C_6$  アルキレンを形成し、 $R_1$  と  $R_2$  はそれぞれ  $H$  であり、 $R_2$  と  $R_3$  が一緒になっている場合には、それらは  $C_3 \sim C_4$  アルキレンを形成し、 $R_1$  と  $R_4$  はそれぞれ  $H$  である] である [請求項 1] 記載の使用。

【請求項 27】 [請求項 1] または [請求項 26] において、インスリン抵抗性改善性物質が、5-((3,4-ジヒドロ-2-(フェニルメチル)-2H-ベンゾピラン-6-イル)メチル)-2,4-チアゾリジンジオン (エングリタゾン) である [請求項 1] または [請求項 26] 記載の使用。

【請求項 28】 [請求項 1] において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

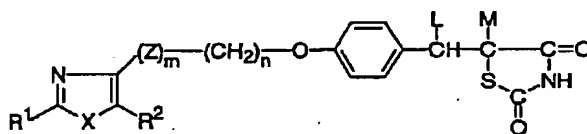
【化 25】



で表される化合物またはその薬理学的に許容し得る塩である [請求項 1] 記載の使用。

【請求項 29】 [請求項 1] において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

【化 26】



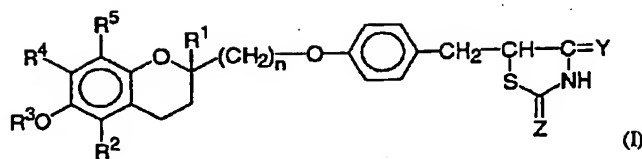
【式中、 $R^1$  は水素またはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基もしくは複素環残基を、 $R^2$  は水素または水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基を、 $X$  は酸素原子または硫黄原子を、 $Z$  は水酸化メチレンまたはカルボニルを、 $m$  は 0 または 1 を、 $n$  は 1 ~ 3 の整数を示す。 $L$  及び  $M$  はそれぞれ水素原子であるか、または  $L$  と  $M$  が結合して両者で 1 個の結合手を形成するものとする。] で表されるチアゾリジンジオン誘導体またはその塩である [請求項 1] 記載の使用。

【請求項 30】 [請求項 1] において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

【化 27】

17

18



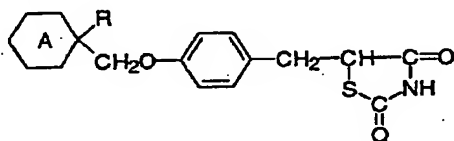
(I)

【式 (I) 中、 $R^1$  及び  $R^2$  は同一または異なって水素原子または低級アルキル基を、 $R^3$  は水素原子、脂肪族低級アシル基、脂環式アシル基、置換基を有していてもよい芳香族アシル基、複素環アシル基、置換基を有していてもよい芳香脂脂肪族アシル基、低級アルコキシカルボニル基またはアラルキルオキシカルボニル基を、 $R^4$  及び  $R^5$  は同一または異なって水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を、 $n$  は 1 乃至 3 の整数を、 $Y$  は酸素原子またはイミノ基を、 $Z$  は酸素原子、硫黄原子またはイミノ基を示す。】で表されるチアゾリジン誘導体及びその薬理上許容される塩である【請求項 1】記載の使用。

【請求項 31】【請求項 1】または【請求項 30】において、インスリン抵抗性改善性物質が、5-(4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イル)メトキシ)ベンジル)-2, 4-チアゾリジンジオン(トログリタゾン)である【請求項 1】または【請求項 30】記載の使用。

【請求項 32】【請求項 1】において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

【化 28】



【式中、

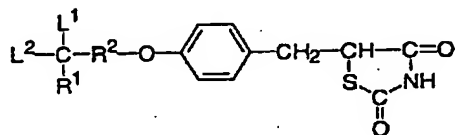
【化 29】



は環を構成する任意のメチレンに置換基としてオキシ基または水酸基を有するシクロヘキサン環を、 $R$  は水素または低級アルキル基を示す。】で表されるチアゾリジン誘導体である【請求項 1】記載の使用。

【請求項 33】【請求項 1】において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

【化 30】



【式中、 $R^1$  はアルキル基、シクロアルキル基、フェニルアルキル基、フェニル基、窒素原子、酸素原子、イオ

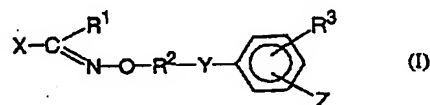
ウ原子から選ばれたヘテロ原子を 1 個または 2 個有する 5 または 6 員の異項環基または  $-N(R^3)(R^4)$

(但し、 $R^3$ 、 $R^4$  は同一または異なって低級アルキル基を示すか、または  $R^3$  と  $R^4$  が直接もしくは窒素原子、酸素原子、イオウ原子から選ばれたヘテロ原子を介して結合し、 $R^3$ 、 $R^4$  に隣接する窒素原子と共に 5 または 6 員環を形成していてもよい) で表される基を示す。 $R^2$  は結合手または低級アルキレン基を示す。 $R^1$  がアルキル基であるとき  $L^1$ 、 $L^2$  は同一または異なって低級アルキル基を示すか、または  $L^1$  と  $L^2$  が結合してアルキレン基を形成していてもよい。また  $R^1$  がアルキル基でないときは  $L^1$ 、 $L^2$  は上記定義の他に水素原子であってもよい】で表されるチアゾリジン誘導体である【請求項 1】記載の使用。

【請求項 34】【請求項 1】または【請求項 33】において、インスリン抵抗性改善性物質が、5-(4-(2-(5-エチル-ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)メチル)-2, 4-チアゾリジンジオン(ピオグリタゾン)である【請求項 1】または【請求項 33】記載の使用。

【請求項 35】【請求項 1】において、インスリン抵抗性改善性物質が、一般式

【化 31】



(I)

【式中、

$R^1$  は水素原子または炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を示す。 $R^2$  は炭素数 2 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレン基を示す。 $R^3$  は水素原子、炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のモノアルキルアミノ基、同一もしくは異なって各アルキルが炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のジアルキルアミノ基、炭素数 6 ないし 10 個を有するアリール基または炭素数 7 ないし 12 個を有するアラルキル基を示す。 $X$  は、1 ないし 3 個の置換分を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリール基または 1 ないし 3 個の置換分を有していてもよい複

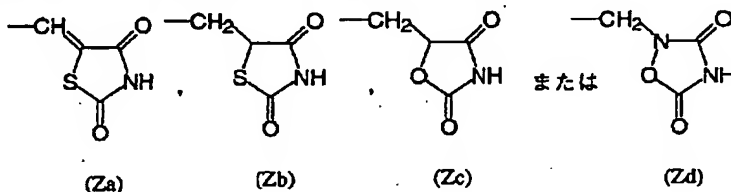
19

素芳香環基を示す。ここに、置換分としては 1) 炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、 2) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル基、 3) ヒドロキシ基、 4) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアシルオキシ基、 5) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、 6) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシ基、 7) 炭素数 7 ないし 12 個を有するアラルキルオキシ基、 8) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、 9) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル基、 10) ハロゲン原子、 11) ニトロ基、 12) アミノ基、 13) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のモノアルキルアミノ基、 14) 同一もしくは異なって各アルキルが炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のジアルキルアミノ基、 15) 炭素数 7 ないし 12 個を有するアラルキル基、 16) 炭素数 6 ないし 10 個を有するアリール基 (該アリール基は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、 17) 炭素数 6 ないし 10 個を有するアリールオキシ基 (該アリール基は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、 18) 炭素数 6 ないし 10 個を有するアリー\*

20

\*ルチオ基 (該アリール基は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、 19) 炭素数 6 ないし 10 個を有するアリールスルホニル基 (該アリール基は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、 20) 炭素数 6 ないし 10 個を有するアリールスルホニルアミノ基 (該アリール基は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい。窒素原子は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい)、 21) 複素芳香環基、 22) 複素芳香環オキシ基、 23) 複素芳香環チオ基、 24) 複素芳香環スルホニル基、並びに 25) 複素芳香環スルホニルアミノ基 (窒素原子は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい) を示す。Y は酸素原子、硫黄原子または基  $>N-R^4$  を示す。 (式中、 $R^4$  は水素原子、炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基または炭素数 1 ないし 8 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアシル基を示す) Z は基

【化 3 2】



を示す。] を有するオキシム誘導体またはその塩である [請求項 1] 記載の使用。

【請求項 36】 【請求項 1】 または 【請求項 35】 において、インスリン抵抗性改善性物質が

1) 5- [4- [2- [ [1- (4-ビフェニル) エチリデン] アミノ] オキシ] エトキシ] ベンジル] チアゾリジン-2、4-ジオン、または

2) 5- [4- [2- [ [1- [4- (2-ピリジル) フェニル] エチリデン] アミノ] オキシ] エトキシ] ベンジル] チアゾリジン-2、4-ジオン (化合物

A)、から選択されたオキシム誘導体またはその塩である [請求項 1] または 【請求項 35】 記載の使用。

【請求項 37】 【請求項 1】 において、インスリン抵抗性改善性物質が、

5- (4- (5-メトキシ-3-メチルイミダゾ [5, 4-b] ピリジン-2-イルメトキシ) ベンジル) アチアゾリジン-2、4-ジオンであるアチアゾリジン誘導体またはその塩である [請求項 1] 記載の使用。

【請求項 38】 【請求項 1】 において、インスリン抵抗性改善性物質が、

21

1) 5-[4-(6-メトキシ-1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2、4-ジオン、

2) 5-[4-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]アチアゾリジン-2、4-ジオン、または

3) 5-[4-(5-ヒドロキシ-1、4、6、7-テトラメチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]アチアゾリジン-2、4-ジオン

から選択されたベンズイミダゾール誘導体またはその塩である【請求項1】記載の使用。

【請求項39】HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質が、ブラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチンおよびアトルバスタチンから選ばれた【請求項1】に記載の使用。

【請求項40】インスリン抵抗性改善性物質が、チアゾリジンジオン化合物、オキサゾリジンジオン化合物およびオキサチアジアゾール化合物から選ばれた【請求項1】に記載の使用。

【請求項41】インスリン抵抗性改善性物質が、トログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、BRL-49653および化合物Aから選ばれた【請求項1】に記載の使用。

【請求項42】HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質が、ブラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチンおよびアトルバスタチンから選ばれ、そしてインスリン抵抗性改善性物質が、トログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、BRL-49653および化合物Aから選ばれた【請求項1】に記載の使用。

【請求項43】HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質がブラバスタチンであり、そしてインスリン抵抗性改善性物質がトログリタゾンである【請求項1】に記載の使用。

【請求項44】HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質とが、同時にまたは相前後して投与される【請求項1】に記載の使用。

【請求項45】HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質とが、それらによる動脈硬化症および/または黄色腫の予防および/または治療における相乗的な作用が維持される範囲内において、それぞれ別々に投与される【請求項1】に記載の使用。

【請求項46】HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質とからなる動脈硬化症および/または黄色腫の予防剤および/または治療剤。

【請求項47】HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質が、ブラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチンおよびアトルバスタチンから選ばれた【請求項46】に記載の予防剤および/または治療剤。

【請求項48】インスリン抵抗性改善性物質が、チアゾ

22

リジンジオン化合物、オキサゾリジンジオン化合物およびオキサチアジアゾール化合物から選ばれた【請求項46】に記載の予防剤および/または治療剤。

【請求項49】インスリン抵抗性改善性物質が、トログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、BRL-49653および化合物Aから選ばれた【請求項46】に記載の予防剤および/または治療剤。

【請求項50】HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質が、ブラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチンおよびアトルバスタチンから選ばれ、そしてインスリン抵抗性改善性物質が、トログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、BRL-49653および化合物Aから選ばれた【請求項46】に記載の予防剤および/または治療剤。

【請求項51】HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質がブラバスタチンであり、そしてインスリン抵抗性改善性物質がトログリタゾンである【請求項46】に記載の予防剤および/または治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】この発明は、動脈硬化症および/または黄色腫の予防および/または治療のために、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質の1種または2種以上と、インスリン抵抗性改善性物質の1種または2種以上とを使用することに関する。

【0002】

【従来の技術】冠状動脈疾患やアテローム性動脈硬化症は、食事の欧米化や人口の高齢化等に伴い増加の一途をたどっており、これらは心筋梗塞などの突然死の原因としても恐れられている。これらの疾患の発症に関与する危険因子としては、血漿中の脂質、とくにコレステロール値の高いことが挙げられており、したがってこれらの疾患の予防及び治療の目的で血漿コレステロール低下剤を使用する試みが多くなされている。たとえば、血漿コレステロール低下剤として公知の、コレステロール生合成律速段階の酵素である3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-コエンザイムA還元酵素の阻害物質（以下、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質という）の一種であるブラバスタチンをウサギに投与して、冠状動脈硬化症と黄色腫を抑制する試みが報告されているが、その効果はいまだ十分とは言えない[Biochimica et Biophysica Acta, 960 (1988) 294-302]。そこで、ブラバスタチンを、リポ蛋白低下剤として公知のコレステラミンと組み合わせて動脈硬化症や黄色腫の抑制をはかる試みもなされたが、それでもその効果は十分とは言えない[Atherosclerosis, 83 (1990) 69-80]。

【0003】他方、ある種のインスリン抵抗性改善性物質、たとえばトログリタゾンが動脈硬化症、とくにアテローム性動脈硬化症に有効であるとの報告があるが、その効果もいまだ十分とは言えない[特開平 7-41423号公

報]。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明者等は、動脈硬化症の治療の重要性にかんがみて種々研究を重ねた結果、従来技術が内蔵する上述の問題点を解決し、緩徐ではあるが確実な治療効果の得られる方法を見いだすに至った。

【0005】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は、動脈硬化症および/または黄色腫を予防および/または治療するにあたり、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質の1種または2種以上と、インスリン抵抗性改善性物質の1種または2種以上とを併用することにより、それぞれの物質単独使用とくらべて顕著な相乗的効果がもたらされとの知見に基づくものである。

【0006】即ち、本発明は、

【1】動脈硬化症および/または黄色腫の予防および/または治療のための、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質の1種または2種以上と、インスリン抵抗性改善性物質の1種または2種以上との使用、に関する。

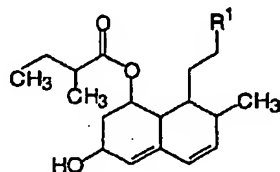
【0007】本発明の一方の有効成分化合物であるHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質は、本来、抗高脂血症の治療剤として使用され、それには微生物由来の天然物質、それから誘導される半合成物質、および全合成化合物のすべてが含まれる。そのようなHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質としては、例えば、(I) 米国特許 4346227、4448979 (=特開昭57-2240号=特公昭61-13699号)、(II) EP 22478 (=特開昭56-8689号=特公昭58-16875号)、(III) EP 33538 (=特開昭56-122375号=特公昭64-1476号)、

(IV) 米国特許 4739073 (=特表平60-500015号=特公平2-46031号)、(V) 米国特許 5006530、5169857、5401746 (=特開平1-216974号)、(VI) 米国特許 5273995 (=特開平3-58967号)、等に記載されている。

【0008】例えば、(I) 米国特許 4346227、4448979 (=特開昭57-2240号=特公昭61-13699号) には、(1) 式

【0009】

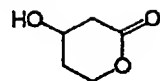
【化33】



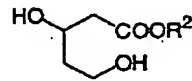
【0010】(式中、R<sup>1</sup> は

【0011】

【化34】



または



【0012】[式中、R<sup>2</sup> は水素原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル基または薬理上許容される塩を示す。] で示される物質、(2) 特に、R<sup>2</sup> が水素原子で示される

(1) 記載の物質、(3) 特に、R<sup>2</sup> が炭素数1乃至5個を有するアルキル基で示される(1) 記載の物質、(4) 特に、R<sup>2</sup> が薬理上許容される塩で示される

(1) 記載の物質、(5) 特に、R<sup>2</sup> がアルカリ金属塩で示される(1) または(4) 記載の物質、(6) 特に、ソジウム 1、2、6、7、8、8a-ヘキサヒドロ-6、8-テトラヒドロキシ-2-メチル-1-ナフタレンヘプタノエート(プラバスタチン)である

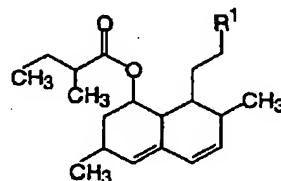
(1)、(4) または(5) 記載の物質、が記載されている。

【0013】(II) EP 22478 (=特開昭56-8689号=特公昭58-16875号) には、

(1) 式

【0014】

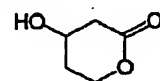
【化35】



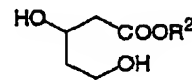
【0015】(式中、R<sup>1</sup> は

【0016】

【化36】



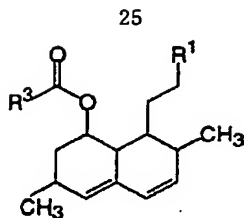
または



【0017】[式中、R<sup>2</sup> は水素原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル基または薬理上許容される塩を示す。] で示される物質、(2) 特に、6-(2-(1、2、6、7、8、8a-ヘキサヒドロ-8-(2-メチルブチリルオキシ)-2、6-ジメチル-1-ナフチル)エチル)テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン(ロバスタチン)である(1) 記載の物質、(III) EP 33538 (=特開昭56-122375号=特公昭64-1476号) には、(1) 式

【0018】

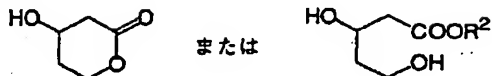
【化37】



【0019】(式中、R<sup>1</sup> は

【0020】

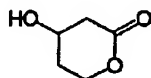
【化38】



【0021】[式中、R<sup>2</sup> は水素原子、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基または薬理上許容される塩を示す。]を示し、R<sup>3</sup> はC<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基(但し、2-ブチルを除く)、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>シクロアルキル基、C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub>アルケニル基、CF<sub>3</sub>で置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルキル基、フェニル基、ハロフェニル基、フェニルで置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルキル基、置換分がハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルキルもしくはC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルコキシである置換フェニル-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルキル基を示す。)で示される物質、(2) 特に、R<sup>1</sup> が

【0022】

【化39】

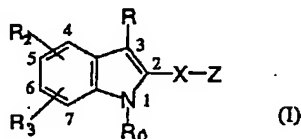


【0023】を示し、R<sup>3</sup> がC<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基(但し、2-ブチルを除く)で示される(1)記載の物質、(3) 特に、6-(2-(1, 2, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-8-(2, 2-ジメチルブチリルオキシ)-2, 6-ジメチル-1-ナフチル)エチル)テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン(シンバスタチン)である(1)または(2)記載の物質、が記載されている。

【0024】(IV) 米国特許 4739073 (=特表平60-500015号=特公平2-46031号)には、(1) 式

【0025】

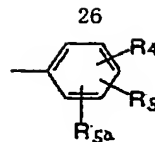
【化40】



【0026】(式中、R及びR<sub>0</sub>の一方は

【0027】

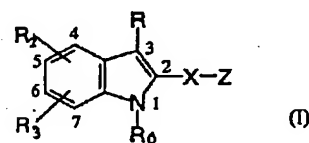
【化41】



【0028】であり、そして他は1級又は2級のC<sub>1</sub> - アルキル、C<sub>3</sub> - シクロアルキル或はフェニル-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-であり、但し、R<sub>4</sub>は水素、C<sub>1</sub> -<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub> -<sub>4</sub>アルコキシ(t-ブトキシは除く)、トリフルオルメチル、フルオル、クロル、フェノキシ又はベンジロキシであり、R<sub>5</sub>は水素、C<sub>1</sub> -<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub> -<sub>3</sub>アルコキシ、トリフルオルメチル、フルオル、クロル、フェノキシ又はベンジロキシであり、R<sub>5a</sub>は水素、C<sub>1</sub> -<sub>2</sub>アルキル、C<sub>1</sub> -<sub>2</sub>アルコキシ、フルオル又はクロルであり、そしてmは1、2又は3である、但し、R<sub>5</sub>及びR<sub>5a</sub>の両方はR<sub>4</sub>が水素のとき水素でなければならず、R<sub>5a</sub>はR<sub>5</sub>が水素のとき水素でなければならず、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>の高々1つがトリフルオルメチルであり、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>の高々1つがフェノキシであり、またR<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>の高々1つがベンジロキシであり、R<sub>2</sub>は水素、C<sub>1</sub> -<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub> - シクロアルキル、C<sub>1</sub> -<sub>4</sub>アルコキシ(t-ブトキシを除く)、トリフルオルメチル、フルオル、クロル、フェノキシ又はベンジロキシであり、R<sub>3</sub>は水素、C<sub>1</sub> -<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub> -<sub>3</sub>アルコキシ、トリフルオルメチル、フルオル、クロル、フェノキシ又はベンジロキシである、但し、R<sub>3</sub>はR<sub>2</sub>が水素のとき水素でなければならず、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>の高々1つがトリフルオルメチルであり、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>の高々1つがフェノキシであり、またR<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>の高々1つがベンジロキシであり、Xは-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-又は-CH=CH-(n=0、1、2又は3)であり、Zは-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-C(OH)(R<sub>6</sub>)-CH<sub>2</sub>-COOHであり、但しR<sub>6</sub>は水素又はC<sub>1</sub> -<sub>3</sub>アルキルである、の、遊離の酸形又は生理学的に加水分解しうる且つ許容しうるエステル形又はそのδラクトン形又は塩形の化合物。)で示される物質、(2) 特に、式

【0029】

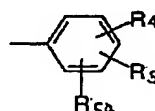
【化42】



【0030】(式中、R及びR<sub>0</sub>の一方は

【0031】

【化43】

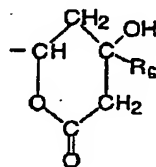


27

【0032】であり、他がC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、n-ブチル又はi-ブチルであり、但し、R<sub>4</sub>は水素、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、n-ブチル、i-ブチル、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルコキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、トリフルオルメチル、フルオル、クロル、フェノキシ又はベンジロキシであり、R<sub>5</sub>は水素、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルコキシ、トリフルオルメチル、フルオル、クロル、フェノキシ又はベンジロキシであり、但し、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>の高々1つがトリフルオルメチルであり、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>の高々1つがフェノキシであり、またR<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>の高々1つがベンジロキシであり、R<sub>2</sub>は水素、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、n-ブチル、i-ブチル、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルコキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、トリフルオルメチル、フルオル、クロル、フェノキシ又はベンジロキシであり、R<sub>3</sub>は水素、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルコキシ、トリフルオルメチル、フルオル、クロル、フェノキシ又はベンジロキシであり、但し、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>の高々1つがトリフルオルメチルであり、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>の高々1つがフェノキシであり、またR<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>の高々1つがベンジロキシであり、Xは-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-又は-CH=CH- (トランス形) であり、但しnは0、1、2又は3であり、そしてZは-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-C(OH)(R<sub>6</sub>)-CH<sub>2</sub>-COOR<sub>7</sub>で又は

【0033】

【化44】



【0034】であり、但しR<sub>6</sub>は水素又はC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルであり、又R<sub>7</sub>はC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、ベンジルまたはMであり、なおMは製薬学的に許容しうるカチオンである。)で示される(1)記載の物質、(3)特に、Rがp-フルオルフェニルであり、R<sup>o</sup>がイソプロピルであり、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>が水素であり、Xが(E)CH=CHであり、そしてZが-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-COOHである)で示される(1)または(2)記載の物質、(4)特に、遊離の酸、塩又はエステルである(3)記載の物質、(5)特に、遊離の酸、ナトリウム塩又はメチルもしくはt-ブチルエステルである(4)記載の物質、(6)ソジウム 7-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプタノエート(フルバスタチン)である(2)乃至(5)記載の物質、が記載されている。

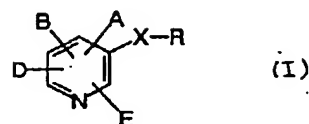
【0035】(V) 米国特許 5006530、5169857、5401746 (=特開平1-216974

28

号)には、(1) 式

【0036】

【化45】



【0037】式中Aはヘテロアリール〔前記ヘテロアリールは同一もしくは異なるハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオまたはアルコキシカルボニルによって、あるいは式-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (式中R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> は同一もしくは異なり、そしてアルキル、アリール、アラルキル、アシル、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルを意味する)の基によって一、二または三置換されることができる〕を意味するか、あるいはアリール〔前記アリールは同一もしくは異なるアルキル(前記アルキルはヒドロキシまたはアルコキシによって置換されていてもよい)によって、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、アラルキル、アラルキルオキシ、アラルキルチオ、アラルキルスルホニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アルコキシカルボニル、スルファモイル、ジアルキルスルファモイル、カルバモイルまたはジアルキルカルバモイルによって、あるいは式-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (式中R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> は前述の意味を有する)の基によって一ないし五置換されていてもよい〕を意味するか、あるいは、直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを意味し、Bはシクロアルギルを意味するか、あるいはアルキル〔前記アルキルはハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルスルホニル、アルコキシカルボニルまたはアシルによって、あるいは式-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (式中R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> は同一もしくは異なり、そしてアルキル、アリール、アラルキル、アシル、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルを意味する)の基によって、あるいはカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、スルファモイル、ジアルキルスルホニル、ヘテロアリール、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、アラルコキシ、アラルキルチオまたはアラルキルスルホニル(ここでヘテロアリールおよび後に述べた置換基のアリール基は同一もしくは異なるハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル、アルコキシ、アルキルチオまたはアルキルスルホニルによって一、二または三置換されることができる)によって置換されることが



できる]を意味し、DおよびEは同一もしくは異なり、そして水素を意味するか、あるいはCNまたはNO<sub>2</sub>を意味するか、あるいはシクロアルキルを意味するか、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル〔前記アルキルはアジド、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルスルホニル、アルコキシカルボニルまたはアシルによって、あるいは式-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (式中R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> は前述の意味を有する) によつて、あるいはカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、スルファモイル、ジアルキルスルファモイル、ヘテロアリール、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、アラルキルオキシ、アラルキルチオまたはアラルキルスルホニル (ここでヘテロアリールおよびアリール基は同一もしくは異なるハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル、アルコキシ、アルキルチオまたはアルキルスルホニルによつて一、二または三置換されることができる) によつて置換されることができる]を意味するか、あるいはヘテロアリール〔前記ヘテロアリールは同一もしくは異なるハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオまたはアルコキシカルボニルによつて、あるいは式-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (式中R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> は前述の意味を有する) の基によつて一、二または三置換されることができる]を意味するか、あるいはアリール〔前記アリールは同一もしくは異なるアルキル (前記アルキルはヒドロキシルまたはアルコキシによつて置換されていてもよい) によつて、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、アラルキル、アラルキルオキシ、アラルキルチオ、アラルキルスルホニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アルコキシカルボニル、スルファモイル、ジアルキルスルファモイル、カルバモイルまたはジアルキルカルバモイルによつて、あるいは式-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (式中R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> は前述の意味を有する) の基によつて一ないし五置換されることができる]を意味するか、あるいは式-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-COR<sup>5</sup> または-CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>-Yを意味し、ここで、R<sup>3</sup> およびR<sup>4</sup> は同一もしくは異なり、そして水素を意味するか、あるいはアルキル、アリールまたはアラルキルを意味するか、あるいは式-COR<sup>6</sup> または-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> の基を意味するか、あるいはR<sup>3</sup> およびR<sup>4</sup> は一緒になってアルキリデン鎖を形成し、前記アルキリデン鎖はN、O、Sおよび/またはN-アルキル、N-アリール、N-カルバモイルまたはN-アルコキシカルボニルによつて中断される

ことができ、R<sup>6</sup> は水素を意味するか、あるいは基-NHR<sup>8</sup>を意味するか、あるいはアルコキシを意味するか、あるいはアルキル、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシまたはヘテロアリール (前記基は同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノによつて一、二または三置換されることができる) を意味し、R<sup>7</sup> はシクロアルキルを意味するか、あるいはアルキル (前記アルキルはシアノ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはアルコキシカルボニルによつて置換されることができる) を意味するか、あるいはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール (前記基は同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノによつて一、二または三置換されることができる) を意味し、そしてR<sup>8</sup> は水素を意味するか、あるいはシクロアルキルを意味するか、あるいはアルキル (前記アルキルはシアノ、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシによつて置換されていてもよい) を意味するか、あるいはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール (前記基は同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノによつて一、二または三置換されることができる) を意味し、R<sup>9</sup> は水素、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、トリメチルシリルアルコキシ、アリールオキシまたはアラルコキシを意味するか、あるいは式-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> (式中R<sup>9</sup> およびR<sup>10</sup> は同一もしくは異なり、そして水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを意味する) の基を意味するか、あるいはピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリンまたはピペラジンからなる系列からの置換されていてもよい複素環式基 (前記複素環式基は窒素原子を介して結合している) を意味し、そしてR<sup>11</sup> およびR<sup>12</sup> は同一もしくは異なり、そして水素を意味するか、あるいはアルキル (前記アルキルはヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシまたはアルコキシカルボニルを意味するか、あるいはシクロアルキルを意味するか、あるいはR<sup>11</sup> およびR<sup>12</sup> は一緒になって6個までの炭素原子を有する飽和もしくは不飽和の炭素環式環または複素環式環を形成し、そしてYは式-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-COR<sup>15</sup>、-S-R<sup>16</sup>、-SO-R<sup>16</sup>、-SO<sub>2</sub>-R<sup>16</sup>、-OR<sup>17</sup>または-N<sub>3</sub>を意味し、ここでR<sup>13</sup> およびR<sup>14</sup> は同一もしくは異なり、そして水素、アルキル、アリールまたはアラルキル (ここでアリール基はハロゲン、シアノ、アルキル、アルコキシまたはトリフルオロメチルで

ことができ、R<sup>6</sup> は水素を意味するか、あるいは基-NHR<sup>8</sup>を意味するか、あるいはアルコキシを意味するか、あるいはアルキル、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシまたはヘテロアリール (前記基は同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノによつて一、二または三置換されることができる) を意味し、R<sup>7</sup> はシクロアルキルを意味するか、あるいはアルキル (前記アルキルはシアノ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはアルコキシカルボニルによつて置換されることができる) を意味するか、あるいはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール (前記基は同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノによつて一、二または三置換されることができる) を意味し、そしてR<sup>8</sup> は水素を意味するか、あるいはシクロアルキルを意味するか、あるいはアルキル (前記アルキルはシアノ、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシによつて置換されていてもよい) を意味するか、あるいはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール (前記基は同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノによつて一、二または三置換されることができる) を意味し、R<sup>9</sup> は水素、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、トリメチルシリルアルコキシ、アリールオキシまたはアラルコキシを意味するか、あるいは式-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> (式中R<sup>9</sup> およびR<sup>10</sup> は同一もしくは異なり、そして水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを意味する) の基を意味するか、あるいはピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリンまたはピペラジンからなる系列からの置換されていてもよい複素環式基 (前記複素環式基は窒素原子を介して結合している) を意味し、そしてR<sup>11</sup> およびR<sup>12</sup> は同一もしくは異なり、そして水素を意味するか、あるいはアルキル (前記アルキルはヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシまたはアルコキシカルボニルを意味するか、あるいはシクロアルキルを意味するか、あるいはR<sup>11</sup> およびR<sup>12</sup> は一緒になって6個までの炭素原子を有する飽和もしくは不飽和の炭素環式環または複素環式環を形成し、そしてYは式-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-COR<sup>15</sup>、-S-R<sup>16</sup>、-SO-R<sup>16</sup>、-SO<sub>2</sub>-R<sup>16</sup>、-OR<sup>17</sup>または-N<sub>3</sub>を意味し、ここでR<sup>13</sup> およびR<sup>14</sup> は同一もしくは異なり、そして水素、アルキル、アリールまたはアラルキル (ここでアリール基はハロゲン、シアノ、アルキル、アルコキシまたはトリフルオロメチルで

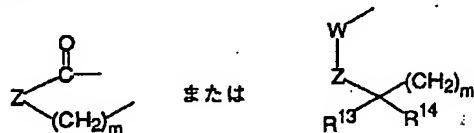


置換されることができる)を意味するか、あるいは式-COR<sup>16</sup>または-SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>の基を意味するか、あるいはR<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>は一緒になってアルキレン鎖(前記アルキレン鎖はN、O、Sおよび/またはN-アルキル、N-アリール、N-アラルキル、N-カルバモイルまたはN-アルコキシカルボニルによって中断されることができる)を形成し、R<sup>15</sup>は水素を意味するか、あるいは基-NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>を意味するか、あるいはアルキルまたはアルコキシを意味するか、あるいはアリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシまたはヘテロアリール(ここで前記基は同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノによって一、二または三置換されることができる)を意味し、R<sup>16</sup>はシクロアルキルを意味するか、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル(前記アルキルはシアノ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはアルコキシカルボニルによって置換されることができる)を意味するか、あるいはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール(ここで前記基は同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノによって一、二または三置換されることができる)を意味するか、あるいはトリメチルシリルまたはジメチルエチルシリルを意味するか、あるいは基-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>(ここでR<sup>20</sup>およびR<sup>21</sup>は前述の意味を有する)を意味し、R<sup>22</sup>は水素を意味するか、あるいはシクロアルキルを意味するか、あるいはアルキル[前記アルキルはハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルスルホニル、アルコキシカルボニルまたはアシルによって、あるいは式-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>(ここでR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前述の意味を有する)によって、あるいはカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、スルファモイル、ジアルキルスルファモイル、ヘテロアリール、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、アラルコキシ、アラルキルチオまたはアラルキルスルホニル(ここでヘテロアリールおよびアリール基は同一もしくは異なるハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル、アルコキシ、アルキルチオまたはアルキルスルホニルによって一、二または三置換されることができる)によって置換されることができる]を意味するか、あるいはヘテロアリール[前記ヘテロアリールは同一もしくは異なるハロゲン、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、トリフルオ

ロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオまたはアルコキシカルボニルによって、あるいは式-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>(ここでR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前述の意味を有する)によって一、二または三置換されることができる]を意味するか、あるいはアリール[前記アリールは同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、アラルキル、アラルコキシ、アラルキルチオ、アラルキルスルホニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アルコキシカルボニル、スルファモイル、ジアルキルスルファモイル、カルバモイルまたはジアルキルカルバモイルによって、あるいは式-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>(ここでR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前述の意味を有する)によって一ないし五置換されることができる]を意味するか、あるいは2、5-ジオキソ-テトラヒドロピリルを意味するか、あるいはテトラヒドロピランを意味するか、あるいはトリアルキルシリルを意味するか、あるいは基-COR<sup>16</sup>(ここでR<sup>16</sup>は前述の意味を有する)を意味し、そしてR<sup>18</sup>およびR<sup>19</sup>は同一もしくは異なり、そして水素を意味するか、あるいはシクロアルキルを意味するか、あるいはアルキル(前記アルキルはシアノ、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシによって置換されていてもよい)を意味するか、あるいはアリール、アラルキルまたはヘテロアリール(ここで前記基は同一もしくは異なるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノによって一、二または三置換されることができる)を意味し、あるいはDおよびEは一緒になって式

【0038】

【化46】

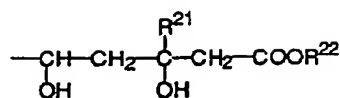


【0039】の基を意味し、そして環を形成し、ここでWは式C=Oまたは-CHOHを意味し、mは数1、2または3を意味し、ZはO、S、CH<sub>2</sub>またはN-R<sup>20</sup>を意味し、R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>は前述の意味を有し、そしてR<sup>20</sup>は水素、アルキル、アリール、アラルキル、カルバモイルまたはアルコキシカルボニルを意味し、そしてここでこの場合、DおよびEは隣接し、Xは式-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-または-CH=CH-を意味し、そしてRは式

【0040】

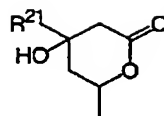
【化47】

33



または

34



【0041】を意味し、ここでR<sup>21</sup>は水素またはアルキルを意味し、そしてR<sup>22</sup>は水素を意味するか、あるいはアルキル、アリールまたはアラルキルを意味するか、あるいはカチオンを意味する、の置換ピリジン類およびそれらの酸化生成物、(2) 特に、ソジウム7-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-メトキシメチルピリジン-3-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプテノエート(リバスタチン)である

(1) 記載の物質、が記載されている。

【0042】(VI) 米国特許 5273995 (=特開平3-58967号) には、(1) 2-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-N-3-ジフェニル-1-(テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-ピラン-6-イル)エチル)-1H-ピロール-4-カルボキサミド(アトルバスタチン)である物質、が記載されている。

【0043】なかでも好適なものは、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチンおよびアトルバスタチンである。プラバスタチンは、特公昭61-13699号に記載され、その化学名(平面構造式、Na塩)は、ソジウム 1,2,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-6,8-テトラヒドロキシ-2-メチル-1-ナフタレンヘプタノエートである。ロバスタチンは、特公昭58-16875号に記載され、その化学名(平面構造式)は、6-(2-

(1,2,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-8-(2-メチルブチルオキシ)-2,6-ジメチル-1-ナフチル)エチル)テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オンである。シンバスタチンは、特公平64-1476号に記載され、その化学名(平面構造式)は、6-(2-(1,2,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-8-(2,2-ジメチルブチルオキシ)-2,6-ジメチル-1-ナフチル)エチル)テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オンである。フルバスタチンは、特公平2-46031号に記載され、その化学名(平面構造式、Na塩)は、ソジウム 7-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプタノエートである。リバスタチンは、特開平1-216974号に記載され、その化学名(平面構造式、Na塩)は、ソジウム7-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-メトキシメチルピリジン-3-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプテノエートである。アトルバスタチンは、特開平3-58967号に記載され、その化学名(平面構造式)は、2-(4-フルオロフェニル)-5-(1-

メチルエチル)-N-3-ジフェニル-1-(テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-ピラン-6-イル)エチル)-1H-ピロール-4-カルボキサミドである。

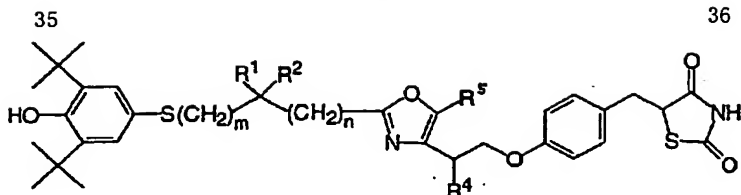
【0044】本発明の他方の有効成分化合物であるインスリン抵抗性改善性物質は、本来、糖尿病の予防および/または治療に使用され、きわめて広範囲の化合物を包含する。代表的なものとしては、チアゾリジンジオン化合物、オキサゾリジンジオン化合物およびオキサチアジアゾール化合物があげられ、それらは、たとえば、

(I) WO 94/01433 (=特開平6-80667号)、(II) 特開平4-69383号、(III) WO 92/02520 (=特表平6-500538)、(IV) WO 91/07107 (=特開平3-170478号=特公平7-8862号)、(V) 米国特許5132317 (=特開平3-90071号)、(VI) 米国特許 4897405 (=特開平2-292272号)、(VII) WO 89/08651 (=特開平1-272574号)、(VIII) 米国特許 5061717、5120754、5223522 (=特開平1-272573号)、(IX) 米国特許 5002953、5194443、5232925、5260445 (=特開平1-131169号)、(X) 米国特許 4918091 (=特開昭64-13076号)、(XI) 米国特許 4897393、4948900 (=特開昭64-56675号=特公平5-5832号)、(XII) 米国特許 4873255 (=特開昭64-38090号)、(XIII) 米国特許 4703052 (=特開昭61-271287号=特公平5-86953号)、(XIV) 米国特許 468777 (=特開昭61-267580号=特公平5-31079号)、(XV) 米国特許 4725610 (=特開昭61-85372号=特公平5-66956号)、(XVI) 米国特許 4572912 (=特開昭60-51189号=特公平2-31079号)、(XVII) 米国特許 4461902 (=特開昭58-118577号=特公平2-57546号)、(XVIII) 米国特許 4287200、4340605、4438141、4444779 (=特開昭55-22636号=特公昭62-42903号)、(XIX) EP 0708098A、(XX) EP 0676398A (=特開平7-330728号)、等に記載されている。

【0045】例えば、(I) WO 94/01433 (=特開平6-80667号) には、(1) 一般式

【0046】

【化48】

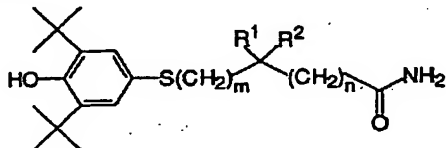


【0047】(式中、 $R^1$  及び  $R^2$  はそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基又は低級アルキル基、アシル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、スルホニル基で置換されていてもよいアリール基もしくは複素環基を示し、 $R^4$  は水素原子、水酸基、低級アルキル基、アシル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基又はスルホニル基を示し、 $R^5$  は低級アルキル基を示し、 $m$  は 0 又は 1~2 の整数を示し、 $n$  は 0 又は 1~2 の整数を示す) で表されるチアゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩、(2) 特に、 $R^1$  及び  $R^2$  がそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基又はアリール基であり、 $R^4$  が水素原子であり、 $R^5$  がメチル基であり、 $m$  が 0 であり、 $n$  が 0 である (1) 記載のチアゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩、

(3) 特に、一般式

【0048】

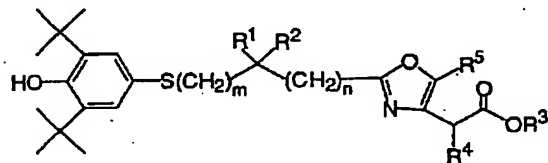
【化49】



【0049】(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $m$  及び  $n$  が (1) 記載のとおりである) で表される化合物、(4) 特に、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $m$  及び  $n$  が (2) 記載のとおりである (3) 記載の化合物、(5) 特に、一般式

【0050】

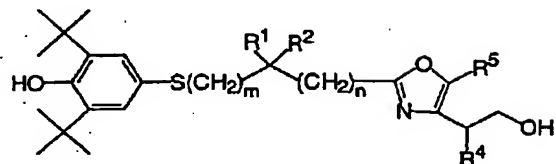
【化50】



【0051】(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $m$  及び  $n$  が (1) 記載のとおりであり、 $R^3$  は水素原子又は低級アルキル基である) で表される化合物、(6) 特に、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $m$  及び  $n$  が (2) 記載のとおりであり、 $R^3$  は前記のとおりである (5) 記載の化合物、(7) 特に、一般式

【0052】

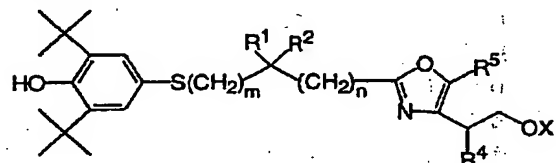
【化51】



【0053】(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $m$  及び  $n$  が (1) 記載のとおりである) で表される化合物、(8) 特に、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $m$  及び  $n$  が (2) 記載のとおりである (7) 記載の化合物、(9) 特に、一般式

【0054】

【化52】



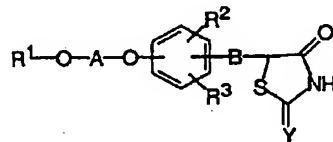
【0055】(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $m$  及び  $n$  が (1) 記載のとおりであり、 $X$  が脱離基である) で表される化合物、(10) 特に、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $m$  及び  $n$  が (2) 記載のとおりであり、 $X$  は前記のとおりである (9) 記載の化合物、が記載されている。

【0056】(I I) 特開平 4-69383 号には、

(1) 一般式

【0057】

【化53】

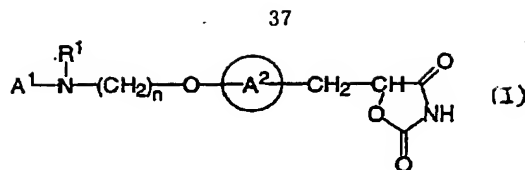


【0058】(式中、 $R^1$  は置換又は非置換のアリール基を示し、 $A$  はアルキレン基を示し、 $B$  は低級アルキレン基を示し、 $R^2$  及び  $R^3$  は水素原子又はハロゲン原子を示し、 $Y$  は酸素原子又はイミノ基を示す。) で示される置換チアゾリジン誘導体又はその塩、が記載されている。

【0059】(I I I) WO 92/02520 (=特表平 6-500538) には、(1) 式

【0060】

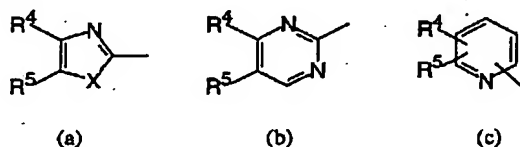
【化54】



【0061】〔式中、A¹ は置換または非置換の芳香族ヘテロサイクリル基：R¹ は水素原子、アルキル基、アシル基、アラシル基（ここでアリール基は置換されていても、または置換されていない）；または置換あるいは非置換アリール基：A² は合計 5 個までの置換基を有するベンゼン環であり：および n は 2～6 の範囲にある整数を意味する〕で示される化合物またはその互変異性体形および／またはその医薬上許容し得る塩および／またはその医薬上許容し得る溶媒和物、(2) 特に、A¹ が各環において、酸素、硫黄または窒素から選択される 4 個までのヘテロ原子を含有する置換または非置換の単または縮合式芳香族ヘテロサイクリル基である (1) 記載の化合物、(3) 特に、A¹ がチアゾリル、オキサゾリル、ピリジルまたはピリミジニルである (1) 記載の化合物、(4) 特に、A¹ が、式 (a)、(b) または (c)：

【0062】

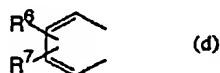
【化 55】



【0063】〔式中、R⁴ および R⁵ は各々独立して水素原子、アルキル基または置換または非置換アリール基であるか、または R⁴ および R⁵ が各々隣接する炭素原子に結合している場合、R⁴ および R⁵ はそれらが結合している炭素原子と一緒になってベンゼン環（ここで、R⁴ および R⁵ が一緒になることによって表される炭素原子は各々、置換されている、または置換されていない）を形成し：式 (a) の基中の X は酸素または硫黄を意味する〕で示される基である (1) 記載の化合物、(5) 特に、A¹ が前記の式 (a) の基である (1) 記載の化合物、(6) 特に、R⁴ および R⁵ が一緒になって式 (d)：

【0064】

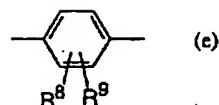
【化 56】



【0065】〔式中、R⁶ および R⁷ は各々独立して、水素、ハロゲン、置換または非置換アルキルまたはアルコキシを意味する〕で示される基を表す (1) 記載の化合物、(7) 特に、A² が式 (e)：

【0066】

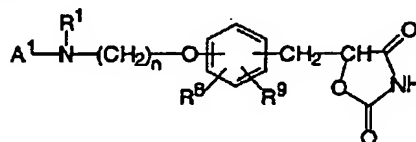
【化 57】



【0067】〔式中、R⁸ および R⁹ は各々独立して、水素、ハロゲン、置換または非置換アルキルまたはアルコキシを意味する〕で示される基を表す (1) 記載の化合物、(8) 特に、式 (I I)：

【0068】

【化 58】



【0069】〔式中、A¹、R¹ および n は式 (I) に関する記載と同じ、R⁸ および R⁹ は式 (e) に関する記載と同じ〕で示される化合物またはその互変異性体形および／またはその医薬上許容し得る溶媒和物、(9)

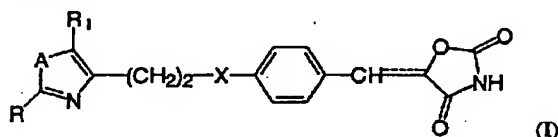
特に、n が整数 2、3 または 4 である (1) 記載の化合物、(10) 特に、5-〔4-〔2-(N-メチル-N-(2-ベンズオキサゾリル) アミノ) エトキシ〕ベンジル〕-2,4-オキサゾリジンジオン：またはその互変異性体形および／またはその医薬上許容し得る塩および／またはその医薬上許容し得る溶媒和物である (1) 記載の化合物、が記載されている。

【0070】(IV) WO 91/07107 (=特開平 3-170478 号=特公平 7-8862 号) には、

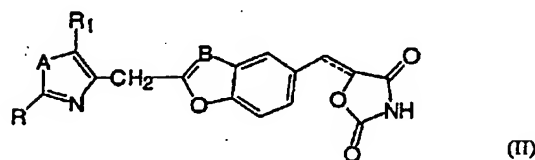
(1) 式

【0071】

【化 59】



または



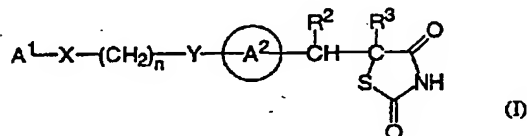
【0072】〔式中、点線は結合または非結合を表し、R は炭素数 3-7 のシクロアルキル、ナフチル、チエニル、フリル、フェニルまたは置換基が炭素原子数 1-3 のアルキル、炭素原子数 1-3 のアルコキシ、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロまたはビス (トリフルオロメチル) である置換フェニルであり；R₁ は炭素原子

数 1-3 のアルキルであり; X は O または C=O であり; A は O または S であり; R は N または CH である) の化合物またはこれらの薬学的に許容される塩、(2) 特に、式 I 中、点線が非結合を表す (1) 記載の化合物、(3) 特に、R<sup>1</sup> がメチルであり、X が O であり、そして A が O である (2) 記載の化合物、(4) 特に、R がフェニルである (3) 記載の化合物、(5) 特に、R が 2-ナフチルである (3) 記載の化合物、(6) 特に、R が 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニルである (3) 記載の化合物、(7) 特に、式 I I 中、点線が非結合を表す (1) 記載の化合物、(8) 特に、R<sup>1</sup> がメチルであり、そして A が O である (7) 記載の化合物、(9) 特に、R がフェニルであり、そして B が CH である (8) 記載の化合物、(10) 特に、R が p-トリルであり、そして B が CH である (8) 記載の化合物、(11) 特に、R がシクロヘキシルであり、そして B が CH である (8) 記載の化合物、(12) 特に、R が m-トリルであり、そして B が CH である (8) 記載の化合物、(13) 特に、R がフェニルであり、そして B が N である (8) 記載の化合物、(14) 特に、R が β-ナフチルであり、そして B が CH である (8) 記載の化合物、が記載されている。

【0073】(V) 米国特許 5132317 (=特開平 3-90071号) には、(1) 式 (I) :

【0074】

【化60】

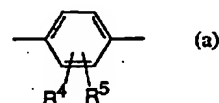


【0075】の化合物、またはその互変異性体形、および/もしくはその製薬上許容される塩、および/もしくはその製薬上許容される溶媒和化合物において、A<sup>1</sup> が置換または非置換アリール基を表し、A<sup>2</sup> が合計 5 個までの置換基を有するベンゼン環を表し、X は O、S または NR<sup>1</sup> [R<sup>1</sup> はハロゲン原子、アルキル基、アシル

基、アルアルキル基 (このアリール基部分は置換または非置換でもよい) ]、または置換または非置換アリール基を表し、Y は O または S を表し、R<sup>2</sup> は水素を表し、R<sup>3</sup> は水素、またはアルキル、アルアルキル、またはアリール基を表し、または R<sup>2</sup> は R<sup>3</sup> と一緒になって結合を表し、n は 2~6 の範囲の整数を表すことを特徴とする化合物、またはその互変異性体形、および/もしくはその製薬上許容される塩、および/もしくはその製薬上許容される溶媒和化合物、(2) 特に、A<sup>1</sup> がハロゲン、アルキル、フェニル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアルキルカルボニルから選択された 5 個までの基で任意に置換されたフェニルまたはナフチルを表わす (1) 記載の化合物、(3) 特に、A<sup>1</sup> がフェニル基を表わす (1) または (2) 記載の化合物、(4) 特に、R<sup>2</sup> が水素を表わし、R<sup>3</sup> がアルキル基を表わす (1) ~ (3) のいずれか一つの項記載の化合物、(5) 特に、R<sup>2</sup> と R<sup>3</sup> はそれぞれ独立して水素を表わす (1) ~ (3) のいずれか一つの項記載の化合物、(6) 特に、A<sup>1</sup> が式 (a) :

【0076】

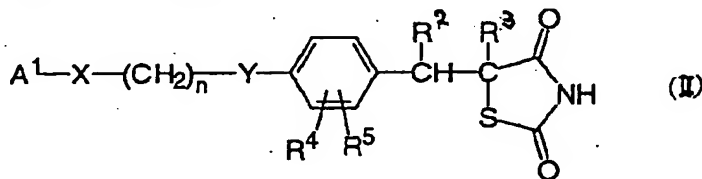
【化61】



【0077】(式中、R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換または非置換アルキル、またはアルコキシを表す) の部分を表す (1) ~ (5) のいずれか一つの項記載の化合物、(7) 特に、R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、アルキル、またはアルコキシを表す (6) 記載の化合物、(8) 特に、X が O、そして Y が O である (1) ~ (7) のいずれか一つの項記載の化合物、(9) 特に式 (I I) :

【0078】

【化62】



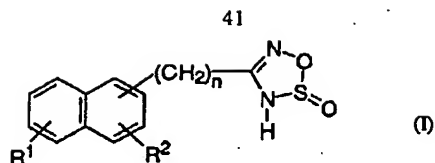
【0079】(式中、A<sup>1</sup>、X、Y、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、n は (1) で式 (I) に関して定義したものであり、R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換または非置換アルキル、またはアルコキシを表す) (1) 記載の化合物、またはその互変異性体形、および/もしくはその製薬上許容される塩、および/もしくはその製薬上許

容される溶媒和化合物、が記載されている。

【0080】(VI) 米国特許 4897405 (=特開平 2-292272号) には、(1) 式 (I) :

【0081】

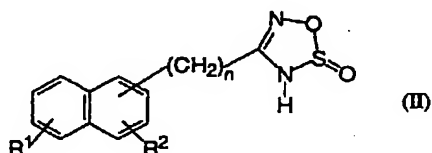
【化63】



【0082】〔式中、 $R^1$  および  $R^2$  は独立して水素、1個ないし6個の炭素原子を含有する低級アルキル、1個ないし6個の炭素原子を含有する低級アルコキシ、ハロゲン、エチニル、ニトリル、メチルチオ、トリフルオロメチル、ビニル、ニトロまたはハロゲン置換ベンジルオキシ： $n$ は0ないし4を意味する〕で示される化合物またはその医薬上許容される塩、(2) 特に、式 (I) :

【0083】

【化64】

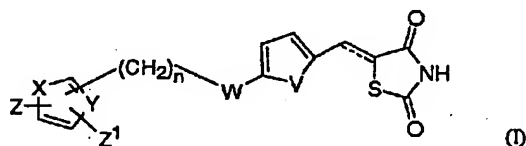


【0084】〔式中、 $R^1$  および  $R^2$  は独立して水素、1個ないし6個の炭素原子を含有する低級アルキル、1個ないし6個の炭素原子を含有する低級アルコキシ、ハロゲン、エチニル、ニトリル、トリフルオロメチル、ビニルまたはニトロ： $n$ は1または2を意味する〕で示される化合物またはその医薬上許容される塩である (1) 記載の化合物、が記載されている。

【0085】(VII) WO 89/08651 (=特開平1-272574号) には、(1) 式

【0086】

【化65】



【0087】(式中、点線は結合または結合なしを示し、 $V$ は $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ もしくは $S$ であり、 $W$ は $\text{CH}_2$ 、 $\text{CHOH}$ 、 $\text{CO}$ 、 $\text{C}=\text{NOR}$ もしくは $\text{CH}=\text{CH}$ であり、 $X$ は $S$ 、 $O$ 、 $\text{NR}^1$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ もしくは $-\text{N}=\text{CH}-$ であり、 $Y$ は $\text{CH}$ もしくは $\text{N}$ であり、 $Z$ は水素、 $\text{C}_1-\text{C}_7$  アルキル、 $\text{C}_3-\text{C}_7$  シクロアルキル、フェニル、ナフチル、ピリジル、フリル、チエニルまたは同一もしくは異なる $\text{C}_1$

$Z$ は $\text{CHR}$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{CH}-\text{CH}$ 、 $\text{OCH}_2$ 、 $\text{SCH}_2$ 、

$\text{SOCH}_2$  又は  $\text{SO}_2\text{CH}_2$  であり；

$R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は各々独立して水素又はメチルであり；そして  $X^1$  および  $X^2$  は各々独立して水素、メチル、トリフルオロメチル、フェニル、ベンジル、ヒド

42

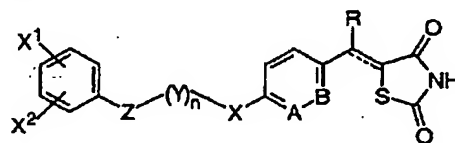
$-\text{C}_3$  アルキル、トリフルオルメチル、 $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルコキシ、フルオロ、クロロもしくはブロモである基により1置換もしくは2置換されたフェニルであり、 $Z^1$  は水素もしくは $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルキルであり、 $R$ 及び $R^1$  はそれぞれ独立して水素もしくはメチルであり、かつ $n$ は1、2もしくは3である)を有する化合物、その医薬上許容し得るカチオン塩または化合物が塩基性窒素を有する場合にはその医薬上許容し得る酸付加塩、(2) 特に、点線が結合なしを示し、かつ $W$ が $\text{CO}$ もしくは $\text{CHOH}$ である (1) 記載の化合物、(3) 特に、 $V$ が $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ もしくは $S$ であり、かつ $n$ が2である (2) 記載の化合物、(4) 特に、 $X$ が $O$ であり、 $Y$ がオキサゾール-4-イル基を形成する $N$ であり、 $Z$ が2-チエニル、2-フリル、フェニル、置換フェニルもしくはナフチルであり、かつ $Z^1$ が5-メチルである (3) 記載の化合物、(5) 特に、 $V$ が $-\text{CH}=\text{N}-$ もしくは $S$ であり、かつ $Z$ が2-フェニルである (4) 記載の化合物、(6) 特に、 $V$ が $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、 $W$ が $\text{CO}$ であり、かつ $Z$ が2-(2-フリル)、2-フェニル、2-(4-メチルフェニル)もしくは2-(2-ナフチル)である (3) 記載の化合物、

(7) 特に、 $X$ が $O$ もしくは $S$ であり、かつ $Y$ がオキサゾール-5-イル基、チアゾール-4-イルもしくはチアゾール-5-イル基を形成する $N$ である (3) 記載の化合物、(8) 特に、 $X$ が $-\text{CH}=\text{N}-$ であり、かつ $Y$ がピリド-2-イル基を形成する $\text{CH}$ であるか、または $X$ が $O$ であり、かつ $Y$ がフル-2-イル基を形成する $\text{CH}$ である (3) 記載の化合物、が記載されている。

【0088】(VIII) 米国特許 5061717、5120754、5223522 (=特開平1-272573号) には、(1) 式：

【0089】

【化66】



【0090】〔式中、点線は結合または結合のないことを示し； $A$ 及び $B$ は各々独立して $\text{CH}$ または $\text{N}$ であり、但し、 $A$ 又は $B$ が $\text{N}$ であるときにはもう一方は $\text{CH}$ であり； $X$ は $S$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CHOH}$ 又は $\text{CO}$ であり； $n$ は0又は1であり； $Y$ は $\text{CHR}^1$  又は $\text{NR}^2$  であり、但し、 $n$ が1で $Y$ が $\text{NR}^2$  のときには $X$ は $\text{SO}_2$  又は $\text{CO}$ であり；

$\backslash \text{O} /$

ロキシ、メトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、ブromo、クロロ又はフルオロである〕を有する化合物、その製薬上許容し得るカチオン塩；又は $A$ 又は $B$ が $\text{N}$ のとき

43

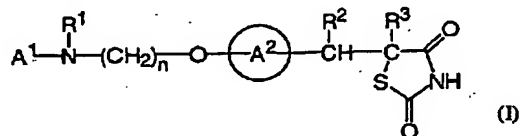
には製薬上許容し得る酸付加塩、(2) 特に、点線が結合のないことを表し、A及びBの各々がCHであり、XがCOであり、nが0であり、Rが水素である(1)記載の化合物、(3) 特に、ZがCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>であり、X<sup>2</sup>が水素であり、X<sup>1</sup>が水素、4-ベンジルオキシ又は4-フェニルである(2)記載の化合物、(4)

特に、X<sup>2</sup>が水素であり、Zが二重結合についてトランスの幾何配置を有するCH=CHであり、X<sup>1</sup>が水素、2-メトキシ、4-ベンジルオキシ又は4-メトキシである(2)記載の化合物、(5) 特に、点線は結合のないことを表し、A及びBの各々がCHであり、XがSであり、nが0であり、ZがCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>であり、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>が各々水素であり、Rがメチル又は水素である(1)記載の化合物、(6) 特に、A及びBが各々CHであり、XがSO<sub>2</sub>であり、nが0であり、ZがCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>であり、R、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>が各々水素である(1)記載の化合物、(7) 特に、点線が結合のないことを表し、A及びBが各々CHであり、XがSO<sub>2</sub>であり、nが0であり、ZがCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>であり、R及びX<sup>2</sup>が各々水素であり、X<sup>1</sup>が4-クロロである(1)記載の化合物、が記載されている。

【0091】(IX) 米国特許 5002953、5194443、5232925、5260445 (=特開平1-131169号)、(1) 式(I)

【0092】

【化67】

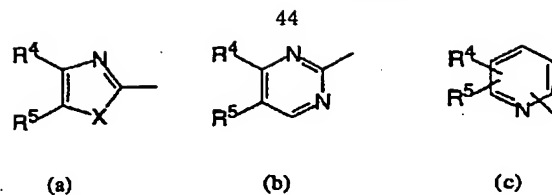


【0093】[式中、A<sup>1</sup>は置換又は未置換の芳香族複素環式基を表し；R<sup>1</sup>は水素原子、アルキル基、アシル基、アルアルキル基(式中、アリアル部分は置換されていても又は未置換でもよい)又は置換又は未置換のアリアル基を表し；R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はそれぞれ水素を表すか又はR<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は一緒になって結合を表し；A<sup>2</sup>は合計で5個以内の置換基を有するベンゼン環を表し；そしてnは2~6の範囲の整数を表す]の化合物又はその互変異性体形、及び/又はその製薬上許容しうる塩、及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和化合物、(2) 特に、A<sup>1</sup>は酸素、硫黄又は窒素から選ばれる4個以内のヘテロ原子を環に含む置換又は未置換の単環又は縮合環の芳香族複素環式基を表す(1)記載の化合物、(3)

特に、A<sup>1</sup>は式(a)、(b)又は(c)

【0094】

【化68】



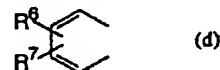
【0095】[式中、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又は置換又は非置換のアリアル基を表すか又はR<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>がそれぞれ炭素原子に結合しているときにはR<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>はそれらが結合している炭素原子と一緒になってベンゼン環を形成し、しかも一緒になってR<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>により示される各炭素原子は置換されていても又は未置換でもよく；そして式(a)の部分においてXは酸素又は硫黄を表す]の部分を表す

(1)又は(2)記載の化合物、(4) 特に、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>はそれぞれ独立して水素、アルキル又は置換又は非置換のフェニル基を表す(3)記載の化合物、(5)

特に、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は一緒になって式(d)

【0096】

【化69】

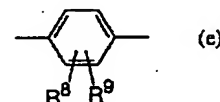


【0097】(式中、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換又は未置換のアルキル又はアルコキシを表す)の部分を表す(3)記載の化合物、(6)

特に、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>はともに水素を表す(5)記載の化合物、(7) 特に、A<sup>2</sup>は式(e)

【0098】

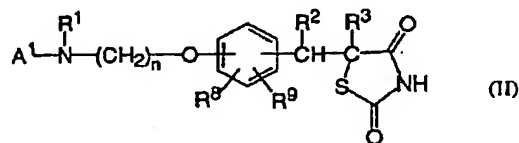
【化70】



【0099】(式中、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換又は未置換のアルキルまたはアルコキシを表す)の部分を表す(1)~(6)の何れか一つの項記載の化合物、(8) 特に、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>はそれぞれ水素を表す(7)記載の化合物、(9) 特に、式(II)

【0100】

【化71】



【0101】[式中、A<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びnは(1)の式(I)に関して規定した通りであり、R<sup>6</sup>お

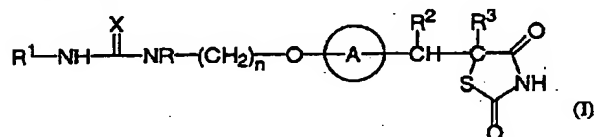
よびR<sup>o</sup>は(7)の式(e)に関して規定した通りである(1)記載の化合物又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物、(10)特に、nは2又は3の整数を表す(1)～(9)の何れか一つの項記載の化合物、

(1.1)特に、R<sup>1</sup>はメチル基を表す(1)～(10)の何れか一つの項記載の化合物、(12)特に、5-(4-(2-メチル-2-(ピリジン-2-イル)アミノ)エトキシ)フェニル)メチル)-2,4-チアゾリジンジオン:又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物である(1)記載の化合物、が記載されている。

【0102】(X)米国特許 4918091 (=特開昭64-13076号)には、(1)式(I)

【0103】

【化72】

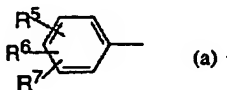


【0104】[式中、Rは水素又はアルキルであり、R<sup>1</sup>はアルキル基又は置換もしくは未置換アリール基を示し、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は各々水素を示し、又はR<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は一緒に結合を示し、Aは合計で5個以下の置換基を有するベンゼン環を示し、Xは酸素、硫黄又は部分NR<sup>4</sup>(式中、R<sup>4</sup>は水素又はアルキルを示す)を示し、そしてnは2～6の範囲の整数を示す]で表される化合物もしくはその互変異性体、又はその医薬として適当な塩、

(2)特に、R<sup>1</sup>は式(a)

【0105】

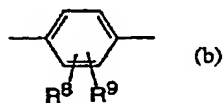
【化73】



【0106】[式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は各々独立して水素、ハロゲン、又は置換もしくは非置換アルキルもしくはアルコキシを示す]で表される部分を示す(1)記載の化合物、(3)特に、Aは式(b)

【0107】

【化74】



【0108】[式中、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は各々独立して、水素、ハロゲン、又は置換もしくは非置換アルキルもしくはアルコキシを示す]で示される(1)又は(2)記載の化合物、(4)特に、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は各々独

立して水素を示す(2)又は(3)記載の化合物、

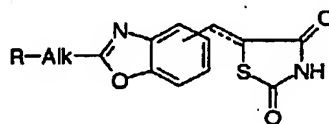
(5)特に、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は各々独立して水素を示す(3)又は(4)記載の化合物、(6)特に、Xは酸素を示す(1)～(5)の何れかに記載の化合物、

(7)特に、nは2を示す(1)～(5)の何れかに記載の化合物、が記載されている。

【0109】(XI)米国特許 4897393、4948900 (=特開昭64-56675号=特公平5-5832号)には、(1)一般式

【0110】

【化75】



【0111】[但し、Rは置換基を有することもあるフェニル基、ナフチル基、シクロアルキル基または複素環式基、Alkは単結合手、低級アルケニレン基、低級アルキニレン基又は置換基を有することもある低級アルキレン基、点線は当該部位の結合が二重結合であってもよいことを表す。)で示されるベンゾオキサゾール誘導体又はその塩、(2)特に、Rが①低級アルコキシ基、低級アルキル基、トリハロゲン低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、フェニル基、ハロゲン原子、ニトロ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、ピロリル基及びジ(低級アルキル)アミノ基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよいフェニル基; ②低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲン原子又はニトロ基で置換されていてもよいナフチル基; ③低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基又は④低級アルキル基、低級アルキルチオ基、シクロアルキル基及びフェニル基から選ばれる1～2個の基で置換されている

1、3-チアゾール-4-イル基もしくは1、3-オキサゾール-4-イル基である(1)記載のベンゾオキサゾール誘導体又はその塩、(3)特に、Rが低級アルコキシ基置換フェニル基、ジ(低級アルキル)アミノ基置換フェニル基又はナフチル基であり、Alkが直鎖低級アルキレン基であり、点線部で示される基がメチレン基である(2)記載のベンゾオキサゾール誘導体又はその塩、(4)特に、2、4-ジオキソチアゾリジン-5-イル(もしくはイリデン)メチル基がベンゾオキサゾール環の5位もしくは6位に結合している(1)、

(2)又は(3)記載のベンゾオキサゾール誘導体又はその塩、が記載されている。

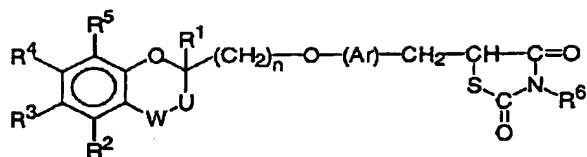
【0112】(XII)米国特許 4873255 (=特開昭64-38090号)には、(1)一般式

【0113】

【化76】



47



【0114】〔式中、 $R^1$  は水素原子、アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基または置換基を有していてもよいシクロアルキル基を示し、 $R^2$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、ホルミル基、置換基を有していてもよいアルカノイル基、置換基を有していてもよいアリールアルカノイル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル基、置換基を有していてもよいアリールカルボニル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基、ニトロ基、式  $-N(R^7)$  ( $R^8$ ) 基 (式中、 $R^7$  および  $R^8$  は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、アラルキル基、シクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、ホルミル基、置換基を有していてもよいアルカノイル基、置換基を有していてもよいアリールアルカノイル基、置換基を有していてもよいアリールカルボニル基またはアルコキシカルボニル基を示すが、該式中の窒素原子をともなって5乃至7員環状アミノ基を形成してもよい。) または式  $-CON(R^7)$  ( $R^8$ ) (式中、 $R^7$  および  $R^8$  はアシル置換基を除いて  $R^7$  及び  $R^8$  で示したものと同意義を示す。) を示し、 $R^3$  は保護されていてもよい水酸基を除いて、 $R^2$ 、 $R^4$  および  $R^5$  で示したものと同意義を示すが、 $R^3$  が保護されていてもよい水酸基である場合においては、 $R^2$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は少なくともその一つが置換基を有しているアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有しているアルコキシ基、ホルミルオキシ基、置換基を有していてもよいアルカノイルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールカルボニルオキシ基、スルホキシ基、ホルミル基、置換基を有していてもよいアルカノイル基、置換基を有していてもよいアリールアルカノイル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル基、置換基を有していてもよいアリールカルボニル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基、ニトロ基、式  $-N(R^7)$  ( $R^8$ ) で示される基 (式中、 $R^7$  および  $R^8$  は前述したものと同意義を示す。)、式  $-CON(R^7)$  ( $R^8$ ) で示される基 (式中、 $R^7$  及び  $R^8$  は前述したものと同意義を示す。) を示す。

【0115】 $R^6$  は水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を示し、 $Ar$  は置換基を有していてもよ

48

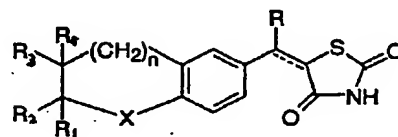
い二価の芳香環基又は置換基を有していてもよい二価の複素芳香環基を示し、 $W$  はメチレン基、カルボニル基、式  $=CH-OY$  基 (式中、 $Y$  は水素原子又はアシル基を示す。) または式  $=C=N-OV$  (式中、 $V$  は水素原子又は水酸基の保護基を示す。) を示すか、あるいは後述する  $U$  と共に二重結合を形成してもよく、 $U$  は単結合又はメチレン基を示すかあるいは  $W$  と共に二重結合を形成するか、 $W$  がカルボニル基又は式  $=C=N-OV$  基 (式中、 $V$  は前述したものと同意義を示す。) を示すときには  $R^1$  と共に二重結合を形成してもよく、 $n$  は1乃至10の整数を示す。] で表されるチアゾリジン化合物およびその塩、が記載されている。

【0116】(XIII) 米国特許 4703052

(=特開昭61-271287号=特公平5-86953号)、(1) 式

【0117】

【化77】



【0118】の化合物またはその医薬として適当な陽イオン塩〔式中、破線は単一結合又は非結合を表し、 $n$  は0、1又は2で、 $X$  はO、S、 $S=O$ 、 $S(=O)$  ( $=O$ ) で、 $R$  はH、 $CH_3$  又は  $C_2H_5$  であり、 $R_1$  は別個にはH、 $C_6 \sim C_7$  シクロアルキル、 $C_8 \sim C_{10}$  メチル置換シクロアルキル、ピリジル、チエニル、フリル、ナフチル、 $p$ -ビフェニル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、 $C_6H_4W_2$  [ $W_2$  はH、OH、F、Cl、Br、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ又は  $C_1 \sim C_4$  チオアルキルである] 又は  $alk-W_1$  [ $alk$  は  $C_1 \sim C_6$  アルキレン、エチリデン又はイソプロピリデンであり、 $W_1$  はH、OH、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$  チオアルキル、ピリジル、フリル、チエニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ナフチル、 $C_6 \sim C_7$  シクロアルキル又は  $C_8H_4W_2$  である] で  $R_2$  はH又は  $CH_3$  で、 $R_3$  はH、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_6H_4W_2$  又はベンジルで、 $R_4$  はHであり、 $R_1$  と  $R_2$  が一緒になっている場合には、それらは  $C_4 \sim C_6$  アルキレンを形成し、 $R_3$  と  $R_4$  はそれぞれHであり、 $R_3$  と  $R_4$  が一緒になっている場合には、それらは  $C_4 \sim C_6$  アルキレンを形成し、 $R_1$  と  $R_2$  はそれぞれHであり、 $R_2$  と  $R_3$  が一緒になっている場合には、それらは  $C_3 \sim C_4$  アルキレンを形成し、 $R_1$  と  $R_4$  はそれぞれHである]、(2) 特に、 $R$  がHで、破線が非結合で、 $n$  が0又は1である(1)記載の化合物、(3) 特に、 $R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  がそれぞれHで、 $R_1$  がH、シクロヘキシル、 $C_6H_4W_2$  ( $W_2$  はH、F、Cl、B

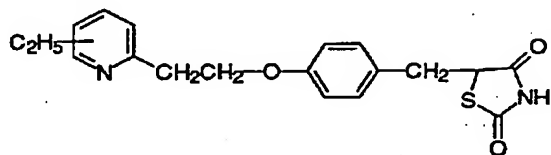
49

r、CH<sub>3</sub>、はCH<sub>3</sub>Oである)又はalk-W<sub>1</sub> [alkはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキレン、エチリデン又はイソプロピリデンで、W<sub>1</sub>はH、OH、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ、シクロヘキシル又はC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>W<sub>2</sub>である]である(2)記載の化合物、(4) 特に、XがOで、R<sub>1</sub>がシクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、フルオロベンジル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル又はエトキシエチルである(3)記載の化合物、(5) 特に、R<sub>1</sub>がベンジルである(4)記載の化合物、(6) 特に、5-(3,4-ジヒドロ-2-(フェニルメチル)-2H-ベンゾピラン-6-イル)メチル-2,4-チアゾリジンジオン又はそのナトリウム塩である(5)記載の化合物、(7) 特に、R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>が一緒に(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>を形成し、R<sub>1</sub>とR<sub>4</sub>がそれぞれHで、XがOである(2)記載の化合物、(8) 特に、(a) R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>が一緒に(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>を形成し、R<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>がそれぞれHで、XがOであるか、又は(b) R<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>が一緒に(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>を形成し、R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>がそれぞれHで、XがOである(2)記載の化合物、(9) 特に、nが0で、R<sub>1</sub>がH、CH<sub>3</sub>又はベンジルで、XがS又はS(=O)(=O)である(3)記載の化合物、が記載されている。

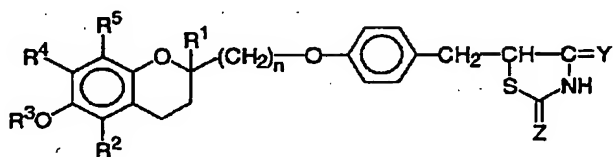
【0119】(XIV) 米国特許 4687777 (=特開昭61-267580号=特公平5-31079号)には、(1) 式

【0120】

【化78】



30



(I)

【0127】[式(I)中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または低級アルキル基を、R<sup>3</sup>は水素原子、脂肪族低級アシル基、脂環式アシル基、置換基を有していてもよい芳香族アシル基、複素環アシル基、置換基を有していてもよい芳香脂肪族アシル基、低級アルコキシカルボニル基またはアラキルオキシカルボニル基を、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は同一または異なって水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を、nは1乃至3の整数を、Yは酸素原子またはイミノ基を、Zは酸素原子、硫黄原子またはイミノ基を示す。]で表されるチアゾリジン誘導体及びその薬理上許容される塩、(2)

50

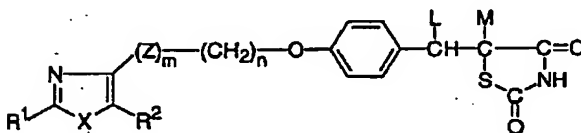
50

【0121】で表される化合物またはその薬理学的に許容し得る塩、が記載されている。

【0122】(XV) 米国特許 4725610 (=特開昭61-85372号=特公平5-66956号)には、(1) 一般式

【0123】

【化79】



【0124】[式中、R<sup>1</sup>は水素またはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基もしくは複素環残基を、R<sup>2</sup>は水素または水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基を、Xは酸素原子または硫黄原子を、Zは水酸化メチレンまたはカルボニルを、mは0または1を、nは1~3の整数を示す。L及びMはそれぞれ水素原子であるか、またはLとMが結合して両者で1個の結合手を形成するものとする。]で表されるチアゾリジンジオン誘導体またはその塩、が記載されている。

【0125】(XVI) 米国特許 4572912 (=特開昭60-51189号=特公平2-31079号)には、(1) 一般式

【0126】

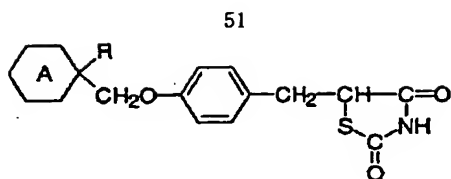
【化80】

特に、5-(4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イル)メトキシ)ベンジル)-2,4-チアゾリジンジオン、が記載されている。

【0128】(XVII) 米国特許 4461902 (=特開昭58-118577号=特公平2-57546号)には、(1) 一般式

【0129】

【化81】



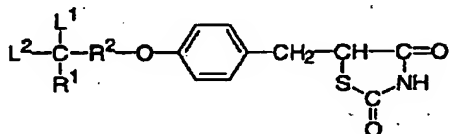
【0130】【式中、  
【0131】  
【化82】



【0132】は環を構成する任意のメチレンに置換基としてオキソ基または水酸基を有するシクロヘキサン環を、Rは水素または低級アルキル基を示す。】で表されるチアゾリジン誘導体、が記載されている。

【0133】(XVIIII) 米国特許 4287200、4340605、4438141、4444779 (=特開昭55-22636号=特公昭62-42903号) には、(1) 一般式

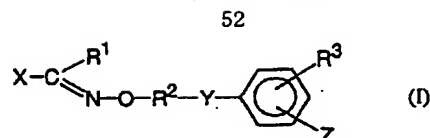
【0134】  
【化83】



【0135】【式中、R<sup>1</sup> はアルキル基、シクロアルキル基、フェニルアルキル基、フェニル基、窒素原子、酸素原子、イオウ原子から選ばれたヘテロ原子を1個または2個有する5または6員の異項環基または-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>) (但し、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は同一または異なって低級アルキル基を示すか、またはR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が直接もしくは窒素原子、酸素原子、イオウ原子から選ばれたヘテロ原子を介して結合し、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>に隣接する窒素原子と共に5または6員環を形成していてもよい) で表される基を示す。R<sup>2</sup> は結合手または低級アルキレン基を示す。R<sup>1</sup> がアルキル基であるときL<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>は同一または異なって低級アルキル基を示すか、またはL<sup>1</sup>とL<sup>2</sup>が結合してアルキレン基を形成していてもよい。またR<sup>1</sup>がアルキル基でないときはL<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>は上記定義の他に水素原子であってもよい】で表されるチアゾリジン誘導体、(2) 特に、5-(4-(2-(5-エチル-ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)メチル)-2,4-チアゾリジンジオン、が記載されている。

【0136】(XIX) EP 0708098Aには、(1) 一般式

【0137】  
【化84】



(I)

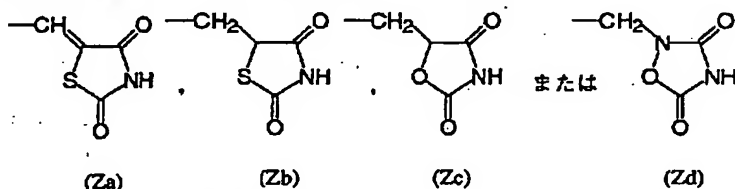
【0138】【式中、R<sup>1</sup> は水素原子または炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を示す。

【0139】R<sup>2</sup> は炭素数2ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレン基を示す。

- 10 【0140】R<sup>3</sup> は水素原子、炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のモノアルキルアミノ基、同一もしくは異なって各アルキルが炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のジアルキルアミノ基、炭素数6ないし10個を有するアリール基または炭素数7ないし12個を有するアラルキル基を示す。
- 20 【0141】Xは、1ないし3個の置換分を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基または1ないし3個の置換分を有していてもよい複素芳香環基を示す。

- 【0142】ここに、置換分としては 1) 炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、 2) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル基、 3) ヒドロキシ基、 4) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアシルオキシ基、 5) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、 6) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシ基、 7) 炭素数7ないし12個を有するアラルキルオキシ基、 8) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、 9) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル基、 10) ハロゲン原子、 11) ニトロ基、 12) アミノ基、 13) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のモノアルキルアミノ基、 14) 同一もしくは異なって各アルキルが炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のジアルキルアミノ基、 15) 炭素数7ないし12個を有するアラルキル基、 16) 炭素数6ないし10個を有するアリール基 (該アリール基は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、 17) 炭

素数6ないし10個を有するアリールオキシ基（該アリール基は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい）、18) 炭素数6ないし10個を有するアリールチオ基（該アリール基は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい）、19) 炭素数6ないし10個を有するアリールスルホニル基（該アリール基は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい）、20) 炭素数6ないし10個を有するアリールスルホニル\*



【0146】を示す。）を有するオキシム誘導体またはその塩、

(2) 特に、 $R^1$  が水素原子または炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基であり； $R^2$  が炭素数2ないし5個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレン基であり； $R^3$  が水素原子、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1ないし2個を有するアルコキシ基、炭素数1ないし2個を有するアルキルチオ基、ハロゲン原子であり；Xが1ないし3個の置換分を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基、または1ないし3個の置換分を有していてもよい窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を1ないし3個有する5員ないし10員環（1環または2環からなる）の複素芳香環基を示し、これらの基は該置換分として、1) 炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、2) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、3) ヒドロキシ、

4) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアシルオキシ、5) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、6) 炭素数

\*アミノ基（該アリール基は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい）、窒素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい）、21) 複素芳香環基、22) 複素芳香環オキシ基、23) 複素芳香環チオ基、24) 複素芳香環スルホニル基、並びに25) 複素芳香環スルホニルアミノ基（窒素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい）を示す。

【0143】Yは酸素原子、硫黄原子または基  $>N-R^4$  を示す。

【0144】（式中、 $R^4$  は水素原子、炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基または炭素数1ないし8個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアシル基を示す）

Zは基

【0145】

【化85】

1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシ、7) 炭素数7ないし12個を有するアラルキルオキシ、8) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ、9) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル、10) ハロゲン原子、11) 炭素数7ないし12個を有するアラルキル、12) フェニル（該フェニルは炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい）、13) フェノキシ（該フェニルは炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい）、14) フェニルチオ（該フェニルは炭素数1ないし6個を

有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、15) フェニルスルホニル (該フェニルは炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、16) フェニルスルホニルアミノ (該フェニルは炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい。窒素原子は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい)、17) フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリジリオキシ、ピリジルチオ、ピリジルスルホニル、18) イミダゾリル (窒素原子は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい)、および/または 19) ピリジルスルホニルアミノ (窒素原子は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい) を有していてもよく; Y が酸素原子、硫黄原子または基  $N-R^4$  ( $R^4$  は水素原子、炭素数 1 ないし 3 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基または炭素数 2 ないし 5 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルカノイル基を示す) であり; Z が 2、4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基、2、4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基または 3、5-ジオキソオキサジアゾリジン-2-イルメチル基である; オキシム誘導体またはその塩である (1) 記載の化合物、

(3) 特に、 $R^1$  が水素原子または炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基であり;  $R^2$  が炭素数 2 ないし 5 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレン基であり;  $R^3$  が水素原子であり; X が 1 ないし 3 個の置換分を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリール基、または 1 ないし 3 個の置換分を有していてもよい窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を 1 ないし 3 個有する 5 員ないし 10 員環 (1 環または 2 環からなる) の複素芳香環基を示し、これらの基は該置換分として、1) 炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、2) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝

鎖状のハロゲン化アルキル、3) ヒドロキシ、4) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルカノイルオキシ、5) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、6) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシ、7) 炭素数 7 ないし 12 個を有するアラキルオキシ、8) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ、9) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル、10) フッ素原子、塩素原子、臭素原子、

11) 炭素数 7 ないし 12 個を有するアラキル、12) フェニル (該フェニルは炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、13) フェノキシ (該フェニルは炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、14) フェニルチオ (該フェニルは炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、15) フェニルスルホニル (該フェニルは炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、16) フェニルスルホニルアミノ (該フェニルは炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい)、17) フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリジリオキシ、ピリジルチオ、ピリジルスルホニル、18) イミダゾリル (窒素原子は炭素数 1 ないし

6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい)、および/または 19) ピリジルスルホニルアミノ(窒素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい)を有していてもよく; Yが酸素原子であり; Zが2、4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基または2、4-ジオキソオキサゾリジン-5-イルメチル基である; オキシム誘導体またはその塩である(1)記載の化合物、

(4) 特にR<sup>1</sup>が水素原子または炭素数1ないし3個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基であり; R<sup>2</sup>が炭素数2ないし3個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレン基であり; R<sup>3</sup>が水素原子であり; Xが1ないし3個の置換分を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、ピリジル基、インドリル基、キノリル基またはイソキノリル基であって、該基は置換分として、1)炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、

2)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、3)ヒドロキシ、4)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルカノイルオキシ、5)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、6)メチレンジオキシ、7)炭素数7ないし12個を有するアラキルオキシ、8)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ、9)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル、10)フッ素原子、塩素原子、臭素原子、

11)炭素数7ないし12個を有するアラキル、

12)フェニル(該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロまたはメチレンジオキシで置換されていてもよい)、13)フェノキシ(該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロまたはメチレンジオキシで置換されていてもよい)、

14)フェニルチオ(該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロまたはメチレンジオキシで置換されていてもよい)、15)フェニルスルホニル(該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロまたはメチレンジオキシで置換されていてもよい)、

16)フェニルスルホニルアミノ(該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロまたはメチレンジオキシで置換されていてもよい。窒素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい)、

17)フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリジルオキシ、ピリジルチオ、ピリジルスルホニル、

18)イミダゾリル(窒素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい)、および/または 19)ピリジルスルホニルアミノ(窒素原子は炭

素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい)を有していてもよく;

Yが酸素原子であり; Zが2、4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基である; オキシム誘導体またはその塩である(1)記載の化合物、

(5) 特にR<sup>1</sup>が水素原子、メチル基またはエチル基であり; R<sup>2</sup>がエチレン基、トリメチレン基またはメチルエチレン基であり; R<sup>3</sup>が水素原子であり; Xが1ないし3個の置換分を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、ピリジル基、インドリル基、キノリル基またはイソキノリル基であって、該基は置換分として、1)炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、2)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、3)ヒドロキシ、4)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルカノイルオキシ、5)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、6)メチレンジオキシ、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ナフチルメトキシ、7)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ、8)炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル、9)フッ素原子、塩素原子、臭素原子、10)ベンジル、11)フェニル(該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロまたはメチレンジオキシで置換されていてもよい)、12)フェノキシ(該フェニルはメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロまたはメチレンジオキシで置換されていてもよい)、13)フェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニルスルホニルアミノ、N-メチルフェニルスルホニルアミノ、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリジルオキシ、ピリジルチオ、ピリジルスルホニル、ピリジルスルホニルアミノ、N-メチルピリジルスルホニルアミノ、および/または 14)イミダゾリル(窒素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい)、を有していてもよく; Yが酸素原子であり; Zが2、4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基である; オキシム誘導体またはその塩である(1)記載の化合物、

(6) 特にR<sup>1</sup>が水素原子、メチル基またはエチル基であり; R<sup>2</sup>がエチレン基、トリメチレン基またはメチルエチレン基であり; R<sup>3</sup>が水素原子であり; Xが1ないし3個の置換分を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、インドリル基、キノリル基またはイソキノリル基であって、該基は置換分として、1)炭素数1ないし3個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、2)トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、ヒドロキシ、ホルミルオキシ、アセトキシ、3)炭素数1ないし3個を有する直鎖状も

しくは分枝鎖状のアルコキシ、4) メチレンジオキシ、ベンジルオキシ、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルホニル、エチルスルホニル、5) フッ素原子、塩素原子、臭素原子、6) ベンジル、フェニル、4-メチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、3、4-メチレンジオキシフェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニルスルホニルアミノ、N-メチルフェニルスルホニルアミノ、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、N-メチルイミダゾリル、ピリジル、ピリジルオキシ、ピリジルチオ、ピリジルスルホニル、ピリジルスルホニルアミノおよび/またはN-メチルピリジルスルホニルアミノを有していてもよく；Yが酸素原子であり；Zが2、4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基である；オキシム誘導体またはその塩である(1)記載の化合物、

(7) 特にR<sup>1</sup>が水素原子、メチル基またはエチル基であり；R<sup>2</sup>がエチレン基であり；R<sup>3</sup>が水素原子であり；Xが1ないし3個の置換分を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基またはイソキノリル基であって、該基は置換分として、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、メチレンジオキシ、ベンジルオキシ、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルホニル、エチルスルホニル、塩素原子、ベンジル、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニルスルホニルアミノ、N-メチルフェニルスルホニルアミノ、ピリジル、ピリジルオキシ、ピリジルチオ、ピリジルスルホニル、ピリジルスルホニルアミノおよび/またはN-メチルピリジルスルホニルアミノを有していてもよく；Yが酸素原子であり；Zが2、4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基である；オキシム誘導体またはその塩である

(1) 記載の化合物、

(8) 特にR<sup>1</sup>がメチル基またはエチル基であり；R<sup>2</sup>がエチレン基であり；R<sup>3</sup>が水素原子であり；Xが1ないし3個の置換分を有していてもよいフェニル基であって、該基は置換分として、メチル、ヒドロキシ、アセトキシ、塩素原子、ベンジル、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニルスルホニルアミノ、N-メチルフェニルスルホニルアミノ、ピリジル、ピリジルオキシ、ピリジルチオおよび/またはピリジルスルホニルを有していてもよく；Yが酸素原子であり；Zが2、4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基である；オキシム誘導体またはその塩である

(1) 記載の化合物、

(9) 特にR<sup>1</sup>がメチル基またはエチル基であり；R<sup>2</sup>がエチレン基であり；R<sup>3</sup>が水素原子であり；Xが1ないし3個の置換分を有していてもよいピリジル基であって、該基は置換分として、メトキシ、エトキシ、イソ

プロポキシ、ベンジルオキシ、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルホニル、エチルスルホニル、ベンジル、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニルスルホニルアミノおよび/またはN-メチルフェニルスルホニルアミノを有していてもよく；Yが酸素原子であり；Zが2、4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル基である；オキシム誘導体またはその塩である(1)記載の化合物、

(9) 特に、

1) 5-[4-[2-[[[1-(4-ビフェニル)エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2、4-ジオン、

2) 5-[4-[2-[[[1-(4-フェニルスルホニルフェニル)エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2、4-ジオン、

3) 5-[4-[2-[[[1-[4-(2-ピリジル)フェニル]エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2、4-ジオン(以下、「化合物A」と称する)、

4) 5-[4-[2-[[[1-[4-(3-ピリジル)フェニル]エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2、4-ジオン、

5) 5-[4-[2-[[[1-[4-(4-ピリジル)フェニル]エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2、4-ジオン、

6) 5-[4-[2-[[[1-(2-フェニル-5-ピリジル)エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2、4-ジオン、

7) 5-[4-[2-[[[1-(2-メトキシ-5-ピリジル)エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2、4-ジオン、

8) 5-[4-[2-[[[1-(2-エトキシ-5-ピリジル)エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2、4-ジオン、

9) 5-[4-[2-[[[1-(2-イソプロポキシ-5-ピリジル)エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2、4-ジオンまたは

10) 5-[4-[2-[[[1-(2-ベンジル-5-ピリジル)エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジル]チアゾリジン-2、4-ジオン、

から選択されたオキシム誘導体またはその塩である

(1) 記載の化合物、(XX) EP 0676398 A (=特開平7-330728号) には、5-(4-(5-メトキシ-3-メチルイミダゾ[5、4-b]ピリジン-2-イルメトキシ)ベンジル)アチアゾリジン-2、4-ジオンであるアチアゾリジン誘導体またはその塩、が記載されている。

【0147】(XXI) 更には、

1) 5-[4-(6-メトキシ-1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン



-2、4-ジオン、

2) 5-[4-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ) ベンジル] アチアゾリジン-2、4-ジオン、または

3) 5-[4-(5-ヒドロキシ-1、4、6、7-テトラメチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ) ベンジル] アチアゾリジン-2、4-ジオン

から選択されたベンズイミダゾール誘導体またはその塩も、有用である。

【0148】なかでも好適なものは、トログリタゾン、  
 ピオグリタゾン、エングリタゾンおよびBRL-496  
 53である。トログリタゾンは、特公平2-31079  
 号に記載され、その化学名(平面構造式)は、5-(4-  
 ((6-ヒドロキシ-2、5、7、8-テトラメチル  
 クロマン-2-イル) メトキシ) ベンジル) -2、4-  
 チアゾリジンジオンである。ピオグリタゾンは、特公  
 昭62-42903号および特公平5-66956号に  
 記載され、その化学名(平面構造式)は、5-(4-  
 (2-(5-エチル-ピリジン-2-イル) エトキシ)  
 フェニル) メチル) -2、4-チアゾリジンジオンであ  
 る。エングリタゾンは、特公平5-86953号に記  
 載され、その化学名(平面構造式)は、5-(3、4-  
 ジヒドロ-2-(フェニルメチル) -2H-ベンゾピ  
 ラン-6-イル) メチル-2、4-チアゾリジンジオン  
 である。BRL-49653は、特開平1-13116  
 9号に記載され、その化学名(平面構造式)は、5-  
 ((4-(2-メチル-2-(ピリジン-2-イル) アミ  
 ノ) エトキシ) フェニル) メチル) -2、4-チアゾ  
 リジンジオンである。化合物Aは EP 0708098  
 Aに記載され、その化学名(平面構造式)は、5-[4-  
 [2-[[1-[4-(2-ピリジル) フェニル]  
 エチリデン] アミノ] オキシ] エトキシ] ベンジル] チ  
 アゾリジン-2、4-ジオンである。

【0149】本発明において、好適には

【2】 HMG-CoA還元酵素阻害性物質が、ブラバ  
 スタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタ  
 チン、リバスタチンおよびアトルバスタチンから選ば  
 れた【1】に記載の使用。

【0150】好適には、

【3】 インスリン抵抗性改善性物質が、チアゾリジ  
 ン化合物、オキサゾリジン化合物およびオキ  
 サチアジアゾール化合物から選ばれた【1】に記載の使  
 用。

【0151】好適には、

【4】 インスリン抵抗性改善性物質が、トログリタ  
 ゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、BRL-496  
 53および化合物Aから選ばれた【1】に記載の使用。

【0152】好適には、

【5】 HMG-CoA還元酵素阻害性物質が、ブラバ  
 スタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタ

チン、リバスタチンおよびアトルバスタチンから選ば  
 れ、そしてインスリン抵抗性改善性物質が、トログリタ  
 ゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、BRL-49  
 653および化合物Aから選ばれた【1】に記載の使  
 用。

【0153】好適には、

【6】 HMG-CoA還元酵素阻害性物質がブラバ  
 スタチンであり、そしてインスリン抵抗性改善性物質がト  
 ログリタゾンである【1】に記載の使用。

【0154】好適には、

【7】 HMG-CoA還元酵素阻害性物質とインスリ  
 ン抵抗性改善性物質とが、同時にまたは相前後して投与  
 される【1】に記載の使用。

【0155】好適には、

【8】 HMG-CoA還元酵素阻害性物質とインスリ  
 ン抵抗性改善性物質とが、それらによる動脈硬化症およ  
 び/または黄色腫の予防および/または治療における相  
 乗的な作用が維持される範囲内において、それぞれ別々  
 に投与される【1】に記載の使用。

【0156】更に、

【9】 HMG-CoA還元酵素阻害性物質とインスリ  
 ン抵抗性改善性物質とからなる動脈硬化症および/また  
 は黄色腫の予防剤および/または治療剤。

【0157】好適には、

【10】 HMG-CoA還元酵素阻害性物質が、ブラ  
 バスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバサ  
 タチン、リバスタチンおよびアトルバスタチンから選ば  
 れた【9】に記載の予防剤および/または治療剤。

【0158】好適には、

【11】 インスリン抵抗性改善性物質が、チアゾリジ  
 ン化合物、オキサゾリジン化合物およびオ  
 キサチアジアゾール化合物から選ばれた【9】に記載の  
 予防剤および/または治療剤。

【0159】好適には、

【12】 インスリン抵抗性改善性物質が、トログリタ  
 ゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、BRL-49  
 653および化合物Aから選ばれた【9】に記載の予防  
 剤および/または治療剤。

【0160】好適には、

【13】 HMG-CoA還元酵素阻害性物質が、ブラ  
 バスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバサ  
 タチン、リバスタチンおよびアトルバスタチンから選ば  
 れ、そしてインスリン抵抗性改善性物質が、トログリタ  
 ゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、BRL-49  
 653および化合物Aから選ばれた【9】に記載の予防  
 剤および/または治療剤。

【0161】好適には、

【14】 HMG-CoA還元酵素阻害性物質がブラバ  
 スタチンであり、そしてインスリン抵抗性改善性物質が  
 トログリタゾンである【9】に記載の予防剤および/ま



たは治療剤。

【0162】に関する。

【0163】

【発明の実施の形態】本発明において、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質は、1種または2種以上で使用される。また、インスリン抵抗性改善性物質も、1種または2種以上で使用される。本発明によれば、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質とは、それらが併用されることにより各々の単剤とくらべて以下に詳述するとおり相乗的な作用を示す。

興味あることに、かかる相乗的な効果は、必ずしも2系統の物質が同時に体内に存在していなくてももたらされる。すなわち、2系統の物質が同時にある程度以上の血中濃度を示さなくても相乗的な作用が示されるのである。推測によれば、本発明に使用される2系統の物質は、ともに、生体内にとりこまれて受容体に到達すれば、生体内の「スイッチ」を入れる作用を果たし、したがって、投与後の経過時間につれてもはやその血中濃度では作用を示さないように見えても、実際は「スイッチ」はすでに入っており、一方の系統の物質が有する動脈硬化の予防および/または治療効果が奏される。この状態において、他方の系統の物質が投与されると、その物質が有する動脈硬化の予防および/または治療効果に加えて、先に投与された物質の効果が合わさり、両者の効果が相乗的に示される。もちろん、臨床上是両系統の物質が同時に投与されることが便宜であり、それゆえ、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質とは、配合剤の形態で投与することができる。製剤技術上、両化合物を物理的に同時に混合することが好ましくない場合は、それぞれの単剤を同時に投与することもできる。また、前述のとおり、2系統の化合物は同時に投与しなくても相乗的な効果を奏するので、それぞれの単剤を適当な間隔を置いて相前後して投与することもできる。かかる2系統の物質によりもたらされる相乗的な効果が達成されるのに許容される最大限の2系統化合物の投与間隔は、临床上または動物実験により確認することができる。

【0164】本発明において使用されるHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質の投与ルートは、一般的に経口ルートである。したがって、2系統の化合物は、それぞれ単独で別々の単位投与形態に、または混合して物理的に1個の単位投与形態に調製することができる。かかる単位投与形態は、たとえば、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等でありえ、通常の製剤技術により調製することができる。

【0165】これらの各種製剤は、常法に従って主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、潤沢剤、溶解剤、矯味矯臭、コーティング剤等既知の医薬製剤分野において通常使用しうる既知の補助剤を用いて製剤化することができる。

【0166】例えば、錠剤の形態に成形するに際して

は、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ぶどう糖、尿素、澱粉、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ぶどう糖液、澱粉液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン糖の結合剤、乾燥澱粉、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、澱粉、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、澱粉等の保湿剤、澱粉、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、硼酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等が例示できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

【0167】丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばぶどう糖、乳糖、澱粉、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナランカンテン等の崩壊剤等が例示できる。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有せしめてもよい。

【0168】上記医薬製剤中に含まれる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常全組成物中1-7.0重量%、好ましくは1-3.0重量%含まれる量とするのが適当である。

【0169】本発明において使用されるHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質の投与量と投与比率は、個々の物質の活性、患者の症状、年齢、体重等の種々の条件により大幅に変化しうる。たとえば、インスリン抵抗性改善性物質を例にとると、トログリタゾンとBRL-49653とでは、糖尿病性モデル動物を用いたイン・ビボの活性は後者が前者よりも約100倍強いので、これら2化合物の投与量は理論的には2桁、実際的にも1桁かそれ以上異なりうる。また、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質の双方とも、それらの本来的な用途である抗高脂血症剤および糖尿病治療剤としての用量よりも、本発明における動脈硬化症および黄色腫治療の用途の場合はそれらの用量は若干低めであり、またこれら2系統の物質の併用による相乗効果によって、それらの用量はさらに若干低下する。たとえば、ブラバスタチンとトログリタゾンとを本発明の目的で使用する場合は、

10

20

30

40

50

それらの本来的な用途である抗高脂血症剤および糖尿病治療剤としての用量 (mg 薬量/日) である5-80mgおよび約10-1000mgとくらべて低く、それぞれ約1-40mgおよび約1-500mgでありうる。

【0170】上述のとおり、本発明において使用されるHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質の用量は大幅に変わりうるが、一般的に言って、それらの用量 (mg 薬量/日) は、それぞれ約0.01-40mgおよび約0.05-500mgでありうる。

【0171】これら2系統の物質の投与量の比率も、また、大幅に変わりうるが、一般的に言って、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質の投与量比率は、重量比で、1:200ないし200:1の範囲内でありうる。

【0172】本発明において、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質とは、それぞれ上記の投与量を1日1回、または数回に分割して、それぞれを同時に、または時間を異にして別々に、投与される。

【0173】

【実施例】次に、本発明の効果を具体的に実施例で示す。

【0174】【実施例1】2-3ヶ月齢のWHHLウサギ (ワタナベ遺伝性高脂血ウサギ、既出Biochim\*

\*ica et Biophysica acta

等)、薬剤無投与対照群 (7匹、以下A群)、プラバスタチン単独投与群 (5匹、以下B群)、トログリタゾン単独投与群 (7匹、以下C群) および両薬剤併用群 (6匹、以下D群) の4群に分けた。投与量、投与方法は、プラバスタチンが50mg/kg/日の強制経口投与 (1日1回)、トログリタゾンが100mg/kgの混餌投与であり、投与期間は32週であった。摂食量は1匹あたり1日120gに制限した。試験開始直前ならびに試験開始後4、8、12、16、20、24、28および32週の時点で採血し、総コレステロール値 (mg/dl) を測定し、その消長を調べ、試験開始直前値に対する百分率 (%) を求めた。

【0175】その結果を表1に示す。

【0176】また、32週目に被験動物を解剖し、

(i) 全大動脈、胸部大動脈および腹部大動脈における病変面積率 (%) と、(ii) 冠状動脈の狭窄率と、(iii) 指関節の黄色腫発生率 (%) とを調べた。それらの結果を、表2、表3および表4に示す。なお、表1および表2における実測値は、平均値±標準誤差で示されている。

【0177】

【表1】 総コレステロール値 (%)

週	A群	B群	C群	D群
	(981±25)*	(988±19)	(967±54)	(988±47)
0	100	100	100	100
4	103	87	88	70
8	102	87	89	69
12	98	81	78	66
16	98	81	83	65
20	90	75	72	57
24	83	68	73	59
28	79	68	77	61
32	76	60	76	61

\*カッコ内は実測値 (mg/dl)。

【0178】

※ ※【表2】

病変面積率 (%)

	全大動脈	胸部大動脈	腹部大動脈
A群	65.7±3.9	79.3±5.4	29.9±4.4
B群	53.8±8.2	64.6±10.4	28.2±8.1
C群	51.7±7.7	57.9±9.9	27.6±7.0
D群	41.3±7.7*	44.0±9.5*	21.3±7.3

\*: Mann-Whitney U-test による対照群に対する

有意差 ( $p < 0.05$ )。

【0179】

\*率 (%)

【表3】 冠 状 動 脈 の 平 均 狭 窄 \*

	n	MLC	MRC	LAD	LCX	RCA	LSP
A群	3	61	79	24	47	13	40
B群	2	71	81	16	34	18	9
C群	3	59	83	11	39	7	31
D群	3	39	81	3	23	1	27

MLC: 左主冠状動脈

MRC: 右主冠状動脈

LAD: 左前下行動脈

LCX: 左回旋動脈

RCA: 右冠状動脈

LSP: 中隔動脈。

※ (%)

【0180】

【表4】 指 関 節 の 黄 色 腫 発 生 率※

	前足	後足	合計
A群	100 (14/14)	100 (14/14)	100 (28/28)
B群	80 (8/10)	80 (8/10)	80 (16/20)
C群	86 (12/14)	29 (4/14)	57 (16/28)
D群	0 (0/12)	0 (0/12)	0 (0/24)

注: カッコ内は発症足数/総足数。

【0181】上記の【実施例1】から明らかとなり、投与32週後の血清コレステロール値の変化は、併用群Dとプラバスタチン単剤群Bとの間で明瞭な相違は認められなかった。これに対して、大動脈の病変面積率

(%, 病変部面積/動脈全体の面積)は、上記のデータ30に示されるとおり、併用群Dは両単剤群BおよびCとくらべて明瞭な相乗効果が認められた。また、冠状動脈の狭窄率は左主冠状動脈 (MLC)、左前下行動脈 (LAD)、左回旋動脈 (LCX) および右冠状動脈 (RCA) で併用投与効果が認められた。四肢関節部に発症する黄色腫にあっては、併用群Dではまったく発症が認められず、明瞭な相乗効果が認められた。

【0182】このように、HMG-CoA還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質との併用により、血清コレステロール値が各単剤群とくらべて顕著な差異40が認められなかったにもかかわらず、動脈硬化、ことに胸部大動脈における動脈硬化の進展を相乗的に抑制しえたことは全く意外であり、従来の技術水準からは予測しえなかったことである。

【0183】【実施例2】動脈病変をほとんど発症していない2-3ヶ月齢の雄性WHHLウサギ (1群6-7匹) に、プラバスタチン50mg/kg、チアゾリジンジオン骨格を持ったピオグリタゾン20mg/kgと化合物A 10mg/kgを、単独またはプラバスタチンとピオグリタゾン、プラバスタチンと化合物Aの併用で、8ヶ月間にわたって経口投与した。検体は0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) に懸濁し、対照群には0.5%CMCのみを投与した。

【0184】血清コレステロールは投与開始1ヶ月後よりプラバスタチン単独投与群およびプラバスタチンと他剤との併用群で対照群に比べて低い値を維持し、投与開始32週後 (8ヶ月後) では22-34%低下していた。しかし、ピオグリタゾンおよび化合物A 単独投与群では低下は認められなかった。

【0185】表5に大動脈弓部と大動脈全体の病変面積を示す。

【0186】

【表5】

WHHL ウサギの動脈硬化に対するHMG-CoA還元酵素阻害剤と  
チアゾリジンジオン誘導体の併用投与の効果  
—大動脈病変面積率—

化合物	用量 (mg/kg)	動物 数	大動脈弓	全体
コントロール	0	7	82 (100) ±5	59 (100) ±5
ブラバスタチン	50	6	59 (72) ±11	35 (70) ±6*
ビオグリタゾン	20	7	# 72 (88) ±10	# 54 (108) ±8
化合物A	10	7	# 63 (77) ±9	38 (76) ±8
ブラバスタチン +ビオグリタゾン	50 20	6	43 (52) ±2**	31 (62) ±4*
ブラバスタチン +化合物A	50 10	7	33 (40) ±8**	26 (52) ±5**

実測値は平均値±標準誤差で示す。

【0187】カッコ中の数値はコントロールに対する%を示す。

【0188】\*:  $p < 0.05$ 、\*\*:  $p < 0.01$ 、コントロール群に対する有意差が認められる (Mann-Whitney U-test)。

【0189】#:  $p < 0.05$ 、二群間の有意差が認められる (Mann-Whitney U-test)。

【0190】単独投与群の病変面積率は対照群に比べ70-108%であり、ブラバスタチン投与群の大動脈全体でのみ病変の有意の進展抑制が認められたが、その他

では有意差は見られなかった。それに対して、ブラバスタチンとビオグリタゾン併用投与群、ブラバスタチンと化合物A併用投与群では、大動脈弓部および全体で病変面積率が対照群に比べ40-62%であり、いずれも有意差が認められた。

【0191】次に、表6に大動脈弓部と全体での病変の平均内膜肥厚度を示す。

【0192】

【表6】

WHHLウサギの動脈硬化に対するHMG-CoA還元酵素阻害剤と  
チアゾリジンジオン誘導体の併用投与の効果  
—大動脈内膜肥厚度—

化合物	用量 (mg/kg)	動物 数	大動脈弓	全体
コントロール	0	7	237 (100) ±63	154 (100) ±33
ブラバスタチン	50	6	194 (82) ±42	126 (82) ±22
ピオグリタゾン	20	7	245 (103) ±37	# 177 (115) ±26
化合物A	10	7	291 (123) ±51	# 162 (105) ±22
ブラバスタチン +ピオグリタゾン	50 20	6	189 (80) ±29	118 (77) ±10
ブラバスタチン +化合物A	50 10	7	146 (62) ±36	94 (61) ±18

実測値は平均値±標準誤差 (μm) で示す。

【0193】カッコ中の数値はコントロールに対する%を示す。

【0194】#:  $p < 0.05$ 、二群間の有意差が認められる (Mann-Whitney U-test)。

【0195】平均内膜肥厚度は弓部1箇所、胸部及び腹部各2箇所の横断面の血管表面内膜面積を中膜の長さで割った値で示した。単独投与群では、ブラバスタチン投与群で平均肥厚度が対照群に比べ82%と抑制傾向を示したが、ピオグリタゾンと化合物A投与群では肥厚度の抑制は認められなかった。それに対して併用投与群では、対照群と有意差は認められなかったものの、いずれの群でも単独投与群よりも肥厚度の抑制が認められた。

【0196】次に、大動脈のコレステロール含量を測定した。

【0197】測定方法は大動脈の弓部と胸部+腹部大動脈を中膜と内膜部分をピンセットではぎ採りハサミで細断後、クロロホルム-メタノール (2:1) を加えて脂質を抽出し、クロロホルム層を乾固し、残さをイソプロパノールに溶解し、市販の酵素法による測定キットで総コレステロールと遊離コレステロールを測定した。

【0198】表7に結果を示す。

【0199】

【表7】

## WHHLウサギ大動脈のコレステロール含量

化合物	用量 (mg/kg)	動物 数	弓部大動脈 (mgコレステロール/g組織)			(胸部+腹部) 大動脈 (mgコレステロール/g組織)		
			総コレステロール	遊離コレステロール	エステル型コレステロール	総コレステロール	遊離コレステロール	エステル型コレステロール
コントロール	—	7	27.1±3.3(100)	20.6±2.9(100)	6.5±1.4(100)	20.1±2.3(100)	14.8±2.3(100)	5.3±1.7(100)
ブラバスタチン	50	6	24.9±5.2(92)	18.6±4.4(90)	6.4±1.1(98)	17.2±1.6(86)	12.5±1.3(84)	4.7±0.7(89)
ピオグリタゾン	20	7	33.5±4.5(124)	26.9±2.3(131)	6.6±2.7(102)	33.9±7.3(169)	23.4±3.8(158)	10.5±3.8(198)
化合物A	10	7	21.4±0.7(79)	16.9±1.8(82)	4.5±1.3(69)	14.0±1.7(70)	9.2±1.0(62)	4.9±0.9(92)
ブラバスタチン +ピオグリタゾン	50 20	6	24.3±2.8(90)	18.0±2.4(87)	6.3±1.8(97)	11.7±2.2(58)*	8.5±1.9(57)	3.2±0.8(60)
ブラバスタチン +化合物A	50 10	7	18.5±2.6(68)	16.3±2.5(79)	2.2±0.8(34)*	11.7±1.7(58)**	7.8±1.2(53)*	3.9±0.7(74)

実測値は平均値±標準誤差を示す。

カッコ中の数値はコントロールに対する%を示す。

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.02$ , コントロール群に対する有意差が認められる。

【0200】表7から、特に胸部+腹部大動脈の総コレステロールは、ブラバスタチンとピオグリタゾンおよびブラバスタチンと化合物Aの併用投与群で、単独投与群に比べ明らかに低値を示した。また、遊離コレステロールとエステル型コレステロールに対しては、特に一定方向の結果は得られなかった。この結果は、ほぼ病変面積\*

\*率と類似していた。

【0201】次に、四肢に発症する黄色腫の発症頻度とその程度を測定した。

【0202】結果を表8に示す。

【0203】

【表8】

WHHLウサギの黄色腫に対するHMG-CoA還元酵素阻害剤とチアゾリジン誘導体の併用投与の効果

化合物	用量 (mg/kg)	動物数	発症頻度 (%)			病変の程度				塊状黄色腫 病変の頻度 (%)
			前肢	後肢	全体	-	+	++	+++	
コントロール	0	7	100 (14/14)	100 (14/14)	100 (28/28)	0	12	10	6	57
ブラバスタチン	50	6	100 (12/12)	75* (9/12)	88 (21/24)	3	11	8	2	42
ピオグリタゾン	20	7	100 (14/14)	86 (12/14)	93 (26/28)	2	7	11	8	63
化合物A	10	7	93 (13/14)	86 (12/14)	89 (25/28)	3	19	6	0	21**
ブラバスタチン +ピオグリタゾン	50 20	6	92 (11/12)	33** (4/12)	63** (15/24)	9	9	5	1	25*
ブラバスタチン +化合物A	50 10	7	50* (7/14)	7** (1/14)	29** (8/28)	20	8	0	0	0**

黄色腫の程度: (-) 病変なし、(+) 顆粒状病変が微慢性に認められる、(++) 顆粒状病変があるなしに関わらず塊状病変が1個認められる、(+++) 顆粒状病変があるなしに関わらず塊状病変が複数個認められる。

カッコ内は発症足数/総足数。

a: ++または+++病変を呈する足数の総足数に対する百分率。

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , コントロール群に対する有意差が認められる ( $\chi^2$ -test)。

#:  $p < 0.05$ , ##:  $p < 0.01$ , 2群間の有意差が認められる ( $\chi^2$ -test)。

【0204】表8から、まず発症頻度では、前、後足の合計で見ると、対照群が100%であったのに対して単独投与群が88-93%であった。一方、プラバスタチンとピオグリタゾン併用投与群、およびプラバスタチンと化合物Aでは、それぞれ63%、29%と有意に低い値であった。さらに、黄色腫の発症の程度が++と+++の頻度で見ると、プラバスタチン群で42%、ピオグリタゾン群で68%であったのに対して、両薬剤の併用群では25%（対照群と比べて有意）であり、化合物A群が21%に対して、プラバスタチンとの併用群ではま

ったく認められなかった。  
【0205】これらの結果は、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤のプラバスタチンとチアゾリジンジオン骨格を有するピオグリタゾンおよび化合物Aとの併用投与により、大動脈病変および黄色腫の発症頻度に対して、相乗効果のあることを示した。

【0206】【実施例3】正常ウサギにコレステロール食を投与し動脈病変を惹起させ、正常食に戻すのと同時に薬物を投与して、動脈病変の回復に対する薬物の効果を調べる系（退縮試験）で、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻

害剤とチアゾリジンジオン骨格を有する物質の併用効果\*

\*を検討した。  
【0207】ニュージーランド白色ウサギ（5ヶ月齢、♂）に2%コレステロール食を2ヶ月間投与をしたところ、血清コレステロールは1100-4100mg/dlへ上昇した。これらのウサギを1群3-9匹に分け、正常食に戻すのと同時に薬物の経口投与を開始し、2ヶ月間投与した。すなわち、単独投与群はプラバスタチン3mg/kgと5mg/kg、フルバスタチン0.8mg/kgと1.5mg/kg、トログリタゾン10mg/kg、化合物A 2.5mg/kgで、併用投与群は、プラバスタチン3mg/kgとトログリタゾン10mg/kg、プラバスタチン5mg/kgと化合物A 2.5mg/kg、フルバスタチン0.8mg/kgとトログリタゾン10mg/kg、フルバスタチン1.5mg/kgと化合物A 2.5mg/kgである。

【0208】胸部大動脈の病変面積率を表9に示す。

【0209】なお、血清コレステロールはバラツキが大きく群間での差は認められなかった。

【0210】

【表9】

コレステロール負荷NZWウサギの大動脈の動脈硬化病変に対する  
HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤とチアゾリジンジオン誘導体の併用  
投与の効果

化合物	用量 (mg/kg)	動物数	胸部大動脈病変面積率 (%)
コントロール	0	3	29 (100) ±20
プラバスタチン	3	5	30 (103) ±12
プラバスタチン	5	5	23 (79) ±9
フルバスタチン	0.8	5	27 (93) ±9
フルバスタチン	1.5	5	39 (134) ±16
トログリタゾン	10	6	23 (79) ±7
化合物A	2.5	3	27 (93) ±7
プラバスタチン +トログリタゾン	3 10	9	19 (66) ±5
プラバスタチン +化合物A	5 2.5	5	9 (31) ±5
フルバスタチン +トログリタゾン	0.8 10	7	18 (62) ±11
フルバスタチン	1.5	5	18 (62)

77  
+化合物A

2. 5

± 9

78

実測値は平均値±標準誤差で示す。

【0211】カッコ中の数値はコントロールに対する%を示す。

【0212】対照群と比べ単独投与群では、病変面積率が全く抑制されないか、抑制されても20%程度にすぎなかったが、併用投与群では、プラバスタチンとトログリタゾン投与群で34%、プラバスタチンと化合物A投与群で69%、フルバスタチンとトログリタゾン投与群で37%、フルバスタチンと化合物A投与群で37%抑制され、明らかな相乗効果が認められた。

【0213】【実施例4】いったん形成された動脈硬化に対する退縮効果をF1bハムスターを用いて検討した。すなわち、F1bハムスター（体重約130g、♂）に0.05%コレステロール食を13週間にわたって投与後、1群2-7匹に群分けし、正常食に換え同時に薬物を4週間投与した。すなわち、プラバスタチンとフルバスタチンはそれぞれ3mg/kg、1.5mg/kgになるように飲水に混ぜ、トログリタゾンは30mg/kg、100mg/kgになるように餌に混ぜて投与\*

\*与した。プラバスタチンとトログリタゾンの併用群は、プラバスタチン3mg/kgにトログリタゾンを30mg/kgと100mg/kgの2群とし、フルバスタチンとトログリタゾンの併用投与群ではそれぞれ1.5mg/kgと30mg/kg投与した。動脈病変の評価法としてORO染色面積率を求めた（American Journal of Pathology、113巻、341-358頁（1983年）；J. Otto et al, Lovastatin inhibits diet induced atherosclerosis in FIB Golden Syrian hamsters, "Atherosclerosis", 114巻、19-28頁（1995年））。即ち、弓部大動脈にOil red O (ORO) 染色を施し、en face標本を作製し、ORO染色陽性面積の総面積に対する百分率としてORO染色面積率を算出した。

【0214】結果を表10に示す。

【0215】なお、血清コレステロールおよびトリグリセリドは対照群と比べて有意差は認められなかった。

【0216】

【表10】

コレステロール負荷F1bハムスターの動脈病変に対するHMG-CoA還元酵素阻害剤とチアゾリジンジオン誘導体の併用投与の効果

化合物	用量 (mg/kg)	動物数	ORO染色 面積率 (%)	コントロール に対する%
コントロール	0	5 *	1.82±0.44	(100)
プラバスタチン	3	5	* 1.93±0.33	(106)
フルバスタチン	1.5	6	1.74±0.49	(96)
トログリタゾン	30	7	1.99±0.40	(109)
トログリタゾン	100	7	1.05±0.64	(58)
プラバスタチン +トログリタゾン	3 30	5	1.28±0.49	(70)
プラバスタチン +トログリタゾン	3 100	4	0.63±0.08	(35)
フルバスタチン +トログリタゾン	1.5 30	2	0.73	(40)

実測値は平均値±標準誤差で示した。

【0217】\*: p&lt;0.05、二群間の有意差が認められる(Mann-Whitney U-test)。

【0218】表10から、プラバスタチン、フルバスタチンおよびトログリタゾン 30mg/kgの単独投与



群では、対照群に対してORO染色面積率の抑制はまったく認められなかったが、トログリタゾン 100mg/kg 群では42%の抑制を示した。一方、プラバスタチンとトログリタゾン 30mg/kg、プラバスタチンとトログリタゾン 100mg/kg、の併用投与では、対照群に比べそれぞれ30%、65%抑制し、トログリタゾンに関して用量相関性も認められた。また、フルバスタチンとトログリタゾン 30mg/kgの併用投与では60%抑制された。

【0219】以上から、HMG-CoA還元酵素阻害性物質とインスリン抵抗性改善性物質の併用投与は動脈病変の退縮に対し、明らかな相乗効果を示した。

#### 【0220】

【参考例】次に、本発明で用いられる新規なインスリン抵抗性改善性物質について、以下に述べる。

#### 【0221】【参考例1】

5-[4-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン

##### (a) 4-ニトロフェノキシ酢酸メチル

4-ニトロフェノール 56g、プロモ酢酸メチル 90g、炭酸カリウム100gおよびジメチルホルムアミド 500mlの混合物を室温で2日間攪拌した。反応終了後、反応混合物よりジメチルホルムアミドを減圧下で留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去した後、ヘキサンを用いて結晶化すると、融点98℃ないし99℃を有する目的化合物 63.3gが得られた。

##### 【0222】(b) 4-アミノフェノキシ酢酸メチル

4-ニトロフェノキシ酢酸メチル 30.8g、10%パラジウム-炭素 5.0gおよびメタノール 500mlの混合物中へ水素ガスを6時間導入した。反応終了後、反応混合物より不溶物をろ別し、ろ液を減圧留去すると、Rf値=0.79(シリカゲル薄層クロマトグラフィー；酢酸エチル)を有する目的化合物 25.8gが得られた。

【0223】(c) 4-(2-ブロモ-2-ブトキシカルボニルエチル-1-イル)フェノキシ酢酸メチル

4-アミノフェノキシ酢酸メチル 25.8gを含むメタノール-アセトン(2:5) 263mlの溶液に氷冷下で47%臭化水素酸 98gを滴下し、続いて亜硝酸ナトリウム 12.8gを含む水溶液 33mlを滴下した。氷冷下、30分間攪拌した後、反応混合物にアクリル酸ブチル 18.2gを加え、氷冷下で30分間攪拌し、臭化銅(I) 3.2gを加え、室温で一夜攪拌した。反応終了後、反応混合物より溶剤を留去し、得られた残渣に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去すると、Rf値=0.46(シリカゲル薄層クロマトグラフィー；ヘキサン：酢

酸エチル=5:1)を有する目的化合物を含む粗生成物 51.7gが得られた。

【0224】(d) 5-[4-(エトキシカルボニルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン  
4-(2-ブロモ-2-ブトキシカルボニルエチル-1-イル)フェノキシ酢酸メチル 100g、チオ尿素 22gおよびエタノール 200mlの混合物を2.5時間加熱還流した。次いで、反応混合物に2N塩酸を加え、5時間加熱還流した。反応終了後、反応混合物より溶剤を留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=2:5)に付して精製すると、融点105℃ないし106℃を有する目的化合物 19.4gが得られた。

【0225】(e) 5-[4-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン

N-メチル-1,2-フェニレンジアミン 1.0g、5-[4-(エトキシカルボニルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン 3.8g、濃塩酸 20ml、1,4-ジオキサン 10mlおよび水 10mlの混合物を5時間、加熱還流した。反応混合物より析出した不溶物をろ取し、テトラヒドロフランに溶解した後、これに水を加え、炭酸水素ナトリウムで中和した。得られた溶液に酢酸エチルを加えて抽出した。抽出液を食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→エタノール)に付し、得られた生成物を更にテトラヒドロフランおよび酢酸エチルを用いて2回再結晶に付すと、融点230℃ないし231℃を有する目的化合物 1.3gが得られた。

【0226】【参考例2】

5-[4-(6-メトキシ-1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン

##### (a) 5-メトキシ-2-ニトロアニリン

5-クロロ-2-ニトロアニリン 25gの1,4-ジオキサン溶液 500mlにナトリウムメトキシドの28%メタノール溶液 70mlを室温に加え、4時間加熱還流した。反応混合物より、溶剤を留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：n-ヘキサン=1:4→1:2)に付して精製すると融点124℃ないし128℃を有する目的化合物 16.3gが得られた。

【0227】(b) N-tert-ブトキシカルボニル-5-メトキシ-2-ニトロアニリン

81

5-メトキシ-2-ニトロアニリン 16gの無水テトラヒドロフラン溶液500mlにジ-tert-ブチルジカーボネート 25g、ピリジン15ml、4-ジメチルアミノピリジン 0.6gを室温で加え、2時間攪拌した。反応混合物より溶剤を留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1：10）に付して精製すると、融点112℃ないし114℃を有する目的化合物 12.5gが得られた。

【0228】(c) N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル-5-メトキシ-2-ニトロアニリン 水素化ナトリウム（5%以上含有）12.0gを無水N,N-ジメチルホルムアミド 300mlに懸濁し、この懸濁液に氷冷下、N-tert-ブトキシカルボニル-5-メトキシ-2-ニトロアニリン 49.6gの無水N,N-ジメチルホルムアミド溶液 300mlを加え、室温で30分間攪拌した。この混合物にヨウ化メチル 17.2mlを室温で加え、1時間攪拌した後、室温で一夜放置した。反応混合物を約1/5容量まで濃縮した後、氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去すると、融点122℃ないし124℃を有する目的化合物 52.1gが得られた。

【0229】(d) N-メチル-5-メトキシ-2-ニトロアニリン N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル-5-メトキシ-2-ニトロアニリン 52gに4規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 750mlを室温で加え、2時間攪拌した。反応混合物より溶剤を留去した後、水および酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウムで中和した。この混合物に、更に酢酸エチルを加えて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去すると、融点107℃ないし110℃を有する目的化合物 35.3gが得られた。

【0230】(e) 5-メトキシ-N-メチル-1,2-フェニレンジアミン N-メチル-5-メトキシ-2-ニトロアニリン 35gのtert-ブタノール溶液 900mlと酢酸エチル 100mlの混合液に塩化スズ（II）二水和物 346gを室温で加え、60℃で2時間攪拌した。この混合物に水素化ホウ素ナトリウム 11gを少量ずつ、60℃で約1時間かけて加え、60℃で3時間攪拌した後、室温で2日間放置した。反応混合物を氷水中に加えた後、炭酸水素ナトリウムで中和した。この混合物に酢酸エチルを加えて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤

82

を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=3：2）に付して精製すると、Rf値=0.18（シリカゲル薄層クロマトグラフィー；酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1）を有する目的化合物 21.9gが得られた。

【0231】(f) 5-(4-メトキシカルボニルメトキシベンジル)-3-トリフェニルメチルチアゾリジン-2,4-ジオン

5-(4-ヒドロキシベンジル)-3-トリフェニルメチルチアゾリジン-2,4-ジオン 120gのアセトン溶液 2.5リットルに炭酸セシウム 126gを加え、更にプロモ酢酸メチル 36mlを室温で加え、1時間攪拌した。反応混合物より溶剤を留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液から溶剤を留去し、油状残渣にジエチルエーテル 1リットルを加え、10分間超音波振動を与えた。析出してくる固体をろ取すると、融点158℃ないし162℃を有する目的化合物 126.3gが得られた。

【0232】(g) 5-(4-メトキシカルボニルメトキシベンジル)チアゾリジン-2,4-ジオン

5-(4-メトキシカルボニルメトキシベンジル)-3-トリフェニルメチルチアゾリジン-2,4-ジオン 344gを1,4-ジオキサン 400mlに懸濁させた懸濁液に、酢酸 1700ml、次いで水400mlを室温で加え、80℃で5時間攪拌した。反応混合物から溶剤を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1：2→2：1→酢酸エチルのみ）に付して精製すると、融点100℃ないし106℃を有する目的化合物 161.7gが得られた。

【0233】(h) 5-[4-(6-メトキシ-1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン

5-メトキシ-N-メチル-1,2-フェニレンジアミン 21.8g、5-(4-メトキシカルボニルメトキシベンジル)チアゾリジン-2,4-ジオン63.4g、1,4-ジオキサン 250mgおよび濃塩酸 750mlの混合液を60時間、加熱還流した。反応混合物を氷冷した後、析出物をろ取した。この析出物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液 800mlを加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ取して、N,N-ジメチルホルムアミド 1000mlおよびメタノール 200mlの混合液に溶解し、更に活性炭を加えて脱色した。活性炭をろ去した後、溶剤を約50mlまで濃縮した。これにジエチルエーテル750mlを加えて室温で2日間放置した後、析出物をろ取すると、融点267℃ないし271℃、Rf値=0.68（シリカゲル薄層クロマトグラフィー；5%エタノール-塩化メチレン溶液）を有する目的化合物 20.1gが得られた。

【0234】[参考例3] 5-[4-(5-ヒドロキシ-1,4,6,7-テトラメチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン

[a] トリメチルベンゾキノ

トリメチルヒドロキノ 20gのアセトン 150ml溶液に、塩化鉄(III) 25.6gを水 50mlに懸濁させた懸濁液を室温で加えて1時間攪拌し、2日間放置した。溶剤を約半分まで濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:6)に付して精製すると、Rf値=0.48(シリカゲル薄層クロマトグラフィー;酢酸エチル:n-ヘキサン=1:6)を有する目的化合物 16.9gが得られた。

【0235】[b] 2,3,6-トリメチルベンゾキノ-4-オキシム

トリメチルベンゾキノ 16.9gのメタノール溶液 150mlに、ヒドロキシルアミン塩酸塩(7.04g)の水溶液 30mlを室温で加えて2時間攪拌し、2日間放置した。反応混合物に水 1000mlを加えた後、析出物をろ取した。この析出物を酢酸エチル-n-ヘキサン混合液で再結晶して精製すると、融点188℃ないし190℃を有する目的化合物 11.2gが得られた。

【0236】[c] 4-ヒドロキシ-2,3,5-トリメチルアニリン

2,3,6-トリメチルベンゾキノ-4-オキシム 36.15gと1規定水酸化ナトリウム水溶液 880mlの混合物にヒドロサルファイトナトリウム 152gを氷冷下で加えた後、室温で1時間攪拌し、1夜放置した。反応混合物を氷中に加えて、5規定塩酸水溶液でpHを4乃至5に調整した後、炭酸水素ナトリウムで中和した。これを酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去して得られた結晶にイソプロピルエーテルを加えてろ取し、イソプロピルエーテルで洗淨すると、融点131℃ないし134℃を有する目的化合物 30.1gが得られた。

【0237】[d] N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル-4-ヒドロキシ-2,3,5-トリメチルアニリン 4-ヒドロキシ-2,3,5-トリメチルアニリン 20gのテトラヒドロフラン 500ml溶液に、室温でトリエチルアミン 22.0mlを加え、更にジ-tert-ブチルジカーボネート 34.6gを加えて6時間攪拌した後、1夜放置した。反応混合物より溶剤を留去した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗淨した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去して得られた結晶にn-ヘ

キサンを加えて結晶をろ取し、n-ヘキサンで洗淨すると、融点158℃ないし161℃を有する目的化合物 31.9gが得られた。

【0238】[e] N-メチル-4-ヒドロキシ-2,3,5-トリメチルアニリン

無水テトラヒドロフラン 300mlに水素化アルミニウムリチウム 6.8gを懸濁させた懸濁液に、N-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2,3,5-トリメチルアニリン 15gの無水テトラヒドロフラン溶液 200mlを氷冷下で加えた後、室温で3時間攪拌し、2時間加熱還流した。反応混合物に水 10mlとテトラヒドロフラン 30mlの混合液を氷冷下で滴下し、過剰の水素化アルミニウムリチウムを分解した。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した後、不溶物をセライトを用いてろ去した。この不溶物を酢酸エチルで洗淨し、洗液とろ液とを合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。この溶液より溶剤を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)に付して精製すると、融点120℃ないし122℃を有する目的化合物 5.1gが得られた。

【0239】[f] N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル-4-ヒドロキシ-2,3,5-トリメチルアニリン

N-メチル-4-ヒドロキシ-2,3,5-トリメチルアニリン 5.0gのテトラヒドロフラン溶液 70mlにトリエチルアミン 5.0mlおよびジ-tert-ブチルジカーボネート 7.92gのテトラヒドロフラン溶液 30mlを室温で加え、1時間攪拌した後、1夜放置した。反応混合物より溶剤を留去した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗淨した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去して得られた結晶にn-ヘキサンを加えて結晶をろ取し、n-ヘキサンで洗淨すると、融点163℃ないし166℃を有する目的化合物 7.35gが得られた。

【0240】[g] N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル-4-アセトキシ-2,3,5-トリメチルアニリン

N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル-4-ヒドロキシ-2,3,5-トリメチルアニリン 7.2gの無水テトラヒドロフラン溶液 100mlに、無水トリエチルアミン 5.64mlおよび塩化アセチル 2.9mlを室温で加え、1時間攪拌した後、1夜放置した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗淨した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去した後、残渣に氷冷したn-ヘキサンを加えて結晶化した。氷冷したn-ヘキサンを加えて結晶をろ取し、氷冷したn-ヘキサンで洗淨すると、融点103℃ないし104℃を有

する目的化合物6. 25gが得られた。

【0241】[h] N-メチル-4-アセトキシ-2, 3, 5-トリメチルアニリン塩酸塩

N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル-4-アセトキシ-2, 3, 5-トリメチルアニリン 5. 45gに、4規定塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液 100mlを室温で加え、3時間攪拌した。反応混合物より溶剤を留去して得られた結晶にイソプロピルエーテルを加えて結晶をろ取し、イソプロピルエーテルで洗浄すると、融点172℃ないし176℃を有する目的化合物 4. 36gが得られた。

【0242】[i] N-メチル-4-アセトキシ-2, 3, 5-トリメチル-6-ニトロアニリン

N-メチル-4-アセトキシ-2, 3, 5-トリメチルアニリン塩酸塩 4. 3gを氷冷した濃硝酸に加え、氷冷下で10分間攪拌した後、さらに室温で10分間攪拌した。反応混合物を氷水に加え、炭酸水素ナトリウムで中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去した後、残渣にイソプロピルエーテル 50mlおよびn-ヘキサン 50mlを加えて、5分間超音波振動を与えた。不溶の結晶にイソプロピルエーテル：n-ヘキサン(=1:1)混合液を加え、結晶をろ取し、更にイソプロピルエーテル：n-ヘキサン(=1:1)混合液で洗浄すると、融点143℃ないし146℃を有する目的化合物 2. 76gが得られた。

【0243】[j] 4-アセトキシ-N-メチル-3, 5, 6-トリメチル-1, 2-フェニレンジアミン

N-メチル-4-アセトキシ-2, 3, 5-トリメチル-6-ニトロアニリン 2. 65gのエタノール 20ml溶液に、酢酸エチル 20mlおよび酸化白金 0. 2gを加え、室温でこの混合物に水素ガスを3. 5時間導入し、更に40℃で3時間導入した。次いで、反応混合物より酸化白金をろ去し、ろ液より溶剤を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：n-ヘキサン=1:1)に付して精製すると、融点113℃ないし116℃を有する目的化合物 1. 3gが得られた。

【0244】[k] 5-(4-メトキシカルボニルメトキシベンジル)-3-トリフェニルメチルチアゾリジン-2, 4-ジオン

5-(4-ヒドロキシベンジル)-3-トリフェニルメチルチアゾリジン-2, 4-ジオン 120gのアセトン溶液 2. 5リットルに炭酸セシウム 126gを加え、更にプロモ酢酸メチル 36mlを室温で加え、1時間攪拌した。反応混合物より溶剤を留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液から溶剤を留去し、油状残渣にジエチルエーテル 1リットルを加え、10分間超音波振動を与えた。析出

してくる固体をろ取すると、融点158℃ないし162℃を有する目的化合物 126. 3gが得られた。

【0245】[l] 5-(4-メトキシカルボニルメトキシベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン

5-(4-メトキシカルボニルメトキシベンジル)-3-トリフェニルメチルチアゾリジン-2, 4-ジオン 344gを1, 4-ジオキサン 400mlに懸濁させた懸濁液に、酢酸 1700ml、次いで水400mlを室温で加え、80℃で5時間攪拌した。反応混合物から溶剤を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：n-ヘキサン=1:2→2:1→酢酸エチルのみ)に付して精製すると、融点100℃ないし106℃を有する目的化合物161. 7gが得られた。

【0246】[m] 5-[4-(5-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7-テトラメチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン

4-アセトキシ-N-メチル-3, 5, 6-トリメチル-1, 2-フェニレンジアミン 1. 0g、5-(4-メトキシカルボニルメトキシベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 2. 7g、1, 4-ジオキサン 5mlおよび濃塩酸25mlの混合物を2日間加熱還流した。反応混合物を氷水に加えた後、炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付して精製し、目的化合物を含むフラクションを分取した。このフラクションより溶剤を留去し、紅色油状物を得た。この油状物にジエチルエーテル 150mlを加え、5分間超音波振動を与え、析出物をろ取した。この析出物をテトラヒドロフラン 300mlに溶解し、溶剤を約10ないし20mlまで濃縮した。これに酢酸エチル200mlを加えた後、20分間超音波振動を与えると、析出物が生じた。この析出物をろ取すると、融点240℃ないし244℃、Rf値=0. 44(シリカゲル薄層クロマトグラフィー；酢酸エチル)を有する目的化合物 0. 52gが得られた。

【0247】

【製剤例】次に、本発明の製剤について、以下に述べる。

【0248】【製剤例1】プラバスタチンナトリウム 0. 5g、トログリタゾン 20g、乳糖 7. 8g、クロスボビドン 1. 5g、ラウリル硫酸ナトリウム 0. 2gを混合し、1号カプセルに 300mgづつ充填する。このとき、1カプセル当りのプラバスタチンナトリウムおよびトログリタゾンの含量は各々5mgおよび200mgである。

【0249】【製剤例2】トログリタゾン 10gおよ

びポリビニルピロリドン 10 g をアセトン 50 g およびエタノール 50 g の混合溶剤に溶解し、次いでロータリーエバポレーターで減圧下で有機溶剤を留去し、固形物を得る。得られる固形物を粉碎し、細粒を得る。

得られる細粒 10 g にプラバスタチンナトリウム 0.25 g、結晶セルロース 2.5 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 2.5 g、乳糖 40 g およびステアリン酸マグネシウム 0.25 g を混合する。次いで、錠剤機を使用し、直径 10 mm、重量 350 mg の錠剤を得る。得られる錠剤にコーティングパンを使用し、5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液を固形分として 10 mg 相当分の量をスプレーし、コーティング錠を得る。このとき、1錠当りのプラバスタチンナトリウムおよびトログリタゾンの含量は各々 5 mg および 100 mg である。

【0250】〔製剤例3〕プラバスタチンナトリウム 5 g、化合物A 2 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 24 g および乳糖 86.9 g の混合物に 5% ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 40 g を加え、練合物を得る。得られる練合物を 10 メッシュ篩で\*20

\*製顆、乾燥し、15 メッシュ篩で篩過により整粒物を得る。得られる整粒物 11.9 g にステアリン酸マグネシウム 0.1 g を混合し、錠剤機を用いて直径 6.5 mm、重量 120 mg の錠剤を得る。このとき、1錠当りのプラバスタチンナトリウムおよび化合物Aの含量は各々 5 mg および 2 mg である。

【0251】〔製剤例4〕プラバスタチンナトリウム 5 g、化合物A 1 g、乳糖 133 g およびクロスカルメロースナトリウム 10 g およびラウリル硫酸ナトリウム 1 g を混合し、3号カプセルに 150 mg づつ充填する。このとき、1カプセル当りのプラバスタチンナトリウムおよび化合物Aの含量は各々 5 mg および 1 mg である。

【0252】

【発明の効果】本発明は、HMG-CoA還元酵素阻害性物質の1種または2種以上と、インスリン抵抗性改善性物質の1種または2種以上とを併用することにより、それぞれの物質の単独使用と比べて顕著な動脈硬化症および/または黄色腫を予防および/または治療する相乗効果を奏した。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/425			A 6 1 K 31/425	
31/44			31/44	
//(A 6 1 K 45/06				
31:22				
31:425)				
(A 6 1 K 45/06				
31:365				
31:425)				
(A 6 1 K 45/06				
31:22				
31:42)				
(A 6 1 K 45/06				
31:365				
31:42)				
(A 6 1 K 45/06				
31:22				
31:44)				
(A 6 1 K 45/06				
31:365				
31:44)				
(A 6 1 K 45/06				
31:22				
31:41)				
(A 6 1 K 45/06				
31:365				

31:41)